847

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1961 N°

T H E S E

pour le

D O C T O R A T E N M E D E C I N E

(Diplôme d'Etat)

par

Madame BOURSIER - SEINGUERLET Denise, Claire

Née le 17 janvier 1932, à CACHAN (Seine)

- CONTRIBUTION A L'ETUDE
  DU NANISME HYPOTHALAMO - HYPOPHYSAIRE

- ETUDE DE NEUF OBSERVATIONS.

Président : Monsieur le Professeur Julien MARIE

Présentée et soutenue publiquement le

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1961 N°

T H E S E

pour le

D O C T O R A T E N M E D E C I N E

(Diplôme d'Etat)

par

Madame BOURSIER - SEINGUERLET
Denise, Claire

Née le 17 Janvier 1932, à CACHAN (Seine)

- CONTRIBUTION A L'ETUDE
  DU NANISME HYPOTHALAMO - HYPOPHYSAIRE

- ETUDE DE NEUF OBSERVATIONS.

Président : Monsieur le Professeur Julien MARIE.

Présentée et soutenue publiquement le

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. AUBIN (A.), BENARD (H.), BULLIARD (H.), CADENAT (F.), CHABROL (E.), CHAMPY (C.), DEBRE (R.), GASTINEL (P.), GUILLAIN (G.), HALPHEN (E.), HAZARD (R.), HEUYER (G.), LANTUEJOUL (P.), LAROCHE (G.), LEVY-SOLAL (E.), LIAN (C.), LOEPER (M.), MARION (G.), MATHIEU (P.), MOCQUOT (P.), MONDOR (H.), MONOD (R.), MOREAU (R.), OLIVIER (E.), PASTEUR VALLERY-RADOT, PETIT-DUTAILLIS, RICHET (C.), STROHL (A.), TANON (L.).

DOYEN ---------- Léon BINET
Membre de l'Institut

ASSESSEUR ------- Jean VERNE

I. - PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.F.)
" " (Prof^r à titre personnel)	ETTORI (J.)
" " (Prof^r à titre personnel)	SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
" " (Prof^r à titre personnel)	BOURLIERE (F.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M.)
Cliniques chirurgicales (Beaujon)	SICARD (A.)
Cliniques chirurgicales (Cochin)	N.
Cliniques chirurgicales (Hôtel-Dieu)	PATEL (J.)
Cliniques chirurgicales (Pitié)	CORDIER (G.)
Cliniques chirurgicales (Saint-Antoine)	GOSSET (J.)
Cliniques chirurgicales (Salpêtrière)	MOULONGUET (P.)
Cliniques chirurgicales (Tenon)	LORTAT-JACOB (J.L.)
Clin. de chir. infantile et orth. (Enfants-Malades)	FEVRE (M.)
Clin. chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)	MERLE D'AUBIGNE (R.)
Clin. de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	GAUDART-D'ALLAINES (F. de)
Clin. de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec)	MATHEY (J.)
Clin. endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clin. de génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clin. gynécologique (Broca)	FUNCK-BRENTANO (P.)
Clin. des maladies cutanées et syphilitiques (St-Louis)	DEGOS (R.)
Clin. des maladies des enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J.)
Clin. des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clin. des mal. mentales et de l'encéphale (Ste-Anne)	DELAY (J.)
Clin. des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clin. des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
Clin. des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	N.
Cliniques médicales (Boucicaut)	LENEGRE (J.)
Cliniques médicales (Broussais)	SOULIE (P.)
Cliniques médicales (Cochin)	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Cliniques médicales (Cochin)	BROUET (G.)
Cliniques médicales (Hôtel-Dieu)	BARIETY (M.)
Cliniques médicales (Pitié)	DREYFUS (G.)
Cliniques médicales (St-Antoine)	KOURILSKY (R.)

.....

Clin. méd. d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat) . . . DEBRAY (C.)
Clin. médicale propédeutique (Broussais) . . . . . GENNES (L.de)
Clin. médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu) . . . . . DEROT (M.)
Clin. de neuro-chirurgie (Pitié) . . . . . DAVID (M.)
Clin. neurologique (Salpêtrière) . . . . . GARCIN (R.)
Clin. obstétricales . . . . . (Baudelocque . . . . . LACOMME (M.)
(Foch (Suresnes) . . . . . MERGER (R.)
Clin. obstétricale et gynécologique (Port-Royal) . . . . . VARANGOT (J.)
Clin. ophtalmologique (Hôtel-Dieu) . . . . . RENARD (G.)
Clin. oto-rhino-laryngologique (Lariboisière) . . . . . AUBRY (M.)
Clin. de pédiatrie et de puériculture (St-Vincent-de-Paul) . . LELONG (M.)
Clin. de pédiatrie Sociale (Enfants-Malades) . . . . . MARIE (J.)
Clin. de pneumo-phtisiologie (Laënnec) . . . . . BERNARD (E.)
Clin. psychiatrique infantile (Salpêtrière) . . . . . MICHAUX (L.)
Clin. de rhumatologie médicale et sociale (Cochin) . . . . COSTE (F.)
Clin. stomatologique (Pitié) . . . . . DECHAUME (M.)
Clin. thérapeutique chirurgicale (Vaugirard) . . . . . N.
Clin. thérapeutique médicale (St-Antoine) . . . . . LEMAIRE (A.)
Clin. urologique (Cochin) . . . . . N.
Embryologie . . . . . GIROUD (A.)
" (Prof^r à titre personnel) . . . . . TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière) . . SEZE (S. de)
Histologie . . . . . VERNE (J.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau) . . . TURPIN (R.)
Hygiène et médecine préventive . . . . . JOANNON (P.)
" " (Prof^r à titre personnel) . DEPARIS (M.)
Médecine du Travail . . . . . DESOILLE (H.)
Médecine légale . . . . . PIEDELIEVRE (R.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie) . . . . . FASQUELLE (R.)
Parasitologie . . . . . GALLIARD (H.)
" (Prof^r à titre personnel) . . . . . BRUMPT (L.C.)
Pathologie chirurgicale . . . . . COUVELAIRE (R.)
" " (Prof^r à titre personnel) . . . . . LAURENCE (G.)
Pathologie exotique . . . . . LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée . . . . . MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale . . . . . MILLIEZ (P.)
Pathologie respiratoire . . . . . TURIAF (F.)
Pathologie et thérapeutique générales . . . . . BOUDIN (G.)
Pharmacologie . . . . . CHEYMOL (J.)
" (Prof^r à titre personnel) . . . . . LEVY (Mlle J.)
Physiologie . . . . . BINET (L.)
" (Prof^r à titre personnel) . . . . . BARGETON (D.)
" " " . . . . . PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricale . . . . . LEPAGE (F.)
Physique médicale . . . . . DOGNON (A.)
" " (Prof^r à titre personnel) . . . . . DJOURNO (A.)
Radiologie médicale . . . . . DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale . . . . LEGER (L.)
Thérapeutique . . . . . CONTE (M.)

.....

Par délibération en date du 9 Décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

II. - PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAITRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

	MM.
Anatomie	CABROL (C.) COUINAUD (C.) OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	GAUTHIER VILLARS (Mlle P.) pr. s. ch. BUSSER (F.) GOUYGOU (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.) BARBIER (P.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.) TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	DESGREZ (P.) pr. s. ch. POLONOWSKI (J.) m. conf.
Biologie appliquée à l'Educ. phys. et aux Sports.	PLAS (F.)
Carcinologie	DENOIX (P.) MATHE (G.)
Dermato-Syphiligraphie	DUPERRAT (B.)
Electro-Radiologie	LEDOUX-LEBARD (G.)
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.)
Histologie	GOUJARD (R.) pr. s. ch. MAROIS (M.) RACADOT (J.)
Hydrologie	CORNET (A.)
Hygiène	BOYER (J.) pr. s. ch. CORRE-HURST (Mme L.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.) DUPON (V.)
Médecine légale	DEROBERT (L.) pr. s. ch. HADENGUE (A.) FOURNIER (E.) GUENIOT (M.)
Médecine du travail	AUBAHARY (C.)
Neurologie	LHERMITTE (F.)
Obstétrique	GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) THOYER-ROZAT (J.)
Ophtalmologie	BREGEAT (P.) SARAUX (H.)
Orthopédie	JUDET (R.) RAMADIER (J.)
Oto-rhino-Laryngologie	DEBAIN (J.)
Parasitologie	CHABAUD (A.)
Pathologie chirurgicale	BARCAT (J.) BINET (J.-P.) CAUCHOIX (J.) CHATELIN (C.-L.) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GERMAIN (A.) LOYGUE (J.) MERCADIER PERROTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
Pathologie expérimentale	CROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LOEPER (J.) MAURICE (J.) RICHET (G.)
Pathologie médicale	AUSSANNAIRE (M.) BOUR (H.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRICAIRE (H.) BRISSAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CASTAIGNE (P.) m. conf. CATINAT (J.) CONTAMIN (F.) COURY (C.) FREZAL (J.) HOUSSET (E.) LAROCHE (Cl.) LESOBRE (R.) MACREZ (C.) NICK (J.) PEQUIGNOT (H.) pr. s. ch. ROYER (P.) WOLFROMM (R.)

.....

	MM.
Pédiatrie-Puériculture	JOSEPH (R.), MANDE (R.), MOZZIGONACCI (P.), POLONOVSKI (C.), ROSSIER (A.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.), LECHAT (P.)
Physiologie	DEJOURS (P.)
Physique médicale	GOUGEROT (L.) m.conf. pr.s.ch., KELLERSHOHN
Pneumo phtisiologie	KREIS (B.)
Psychiatrie	PICHOT (P.)
Psychiatrie infantile	DUCHÉ (D.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)
Stomatologie	CERNEA (P.), CHAPUT (Mme A.) m.c. agr., GRELLET (M.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.), LAMOTTE (M.)
Urologie	QUENU (L.)

III. - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

	MM.
Anatomie	DEBEYRE
Clinique chirurgicale	ABOULKER (P.), AMELINE (A.), HUGUIER (J.) pr.s.ch., OLIVIER (C.), PADOVANI (P.), POILLEUX (F.), ROUX (M.), VERNE (J.M.)
Clinique médicale	DOMART (A.), PERRAULT (M.), RAMBERT (P.), THIEFFRY (S.)
Clinique obstétricale	GRASSET (J.), MAYER (M.), RAVINA (J.)
Clinique ophtalmologique	DESVIGNES (P.), OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique	MADURO (R.)
Clinique pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R.)
Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
Clinique urologique	KUSS (R.)
Médecine légale	GAULTIER

IV. - PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie . . . . . HAUDUROY (P.) Pr.s.ch.
Pathologie chirurgicale . . . . . RUDLER (J.) Pr. s. ch.

V. - Chargés de cours d'hygiène scolaire et universitaire . . . . . BOLTANSKI (E.), LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté M. LENA (J.)
Secrétaires . . . . . Mme BEURLAND (H.), Mlle CHAINTREUIL (G.), Mme ROCHE (L.)
Conservateur en Chef . . . . . M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateur . . . . . Melle DUMAITRE (P.)
Bibliothécaires . . . . . Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles LAURENT (H.), LE NOIR (G.), QUEVREUX (E.)

à Monsieur le Professeur Julien MARIE.

pour avoir accepté la présidence de cette thèse
et pour son excellent enseignement.

à Monsieur le Professeur agrégé P. ROYER

qui m'a si efficacement guidée et conseillée
tout au long de ce travail.

l'expression de mes plus respectueux remerciements.

au Docteur J. L. de GENNES.

à mes parents

à mon mari,

pour leur aide morale et matérielle.

I N T R O D U C T I O N

Le nanisme hypophysaire, maladie rare et de diagnostic difficile, est caractérisé par un ensemble de syndromes témoignant chacun de l'insuffisance en une des hormones de l'antéhypophyse; aucun de ces syndromes n'est pathognomonique, c'est leur coïncidence chez un même malade et leur constance dans le temps qui, seules, permettent d'affirmer le diagnostic.

Voici un bref rappel de ces syndromes tels qu'ils ont été antérieurement décrits.

I - Le retard de croissance -

L'enfant est généralement normal à la naissance et sa croissance semble normale pendant les premières années, puis elle ralentit et le retard de croissance augmentant avec les années, devient de plus en plus flagrant.

II - La morphologie gracile et bien proportionnée -

Certains caractères morphologiques se retrouvent assez fréquemment :

- l'aspect vieillot du faciès avec son teint couleur d'ivoire,
  l'ensellure prononcée de la racine du nez,
  la petitesse du menton,
  le peu d'abondance des cheveux et des sourcils,
  l'absence de signes cutanés d'hypothyroïdie: la peau est fine,
- une certaine adiposité limitée, thoraco abdominale, sans obésité,
- l'hypotonie musculaire avec abdomen flasque et hyperlordose lombaire,
- l'aspect court et gracile des extrémités.

III - L'état général associe frilosité et hypothermie avec une grande fatigabilité qui handicape les malades dans la vie sociale.

IV - L'infantilisme -

La puberté n'apparait pas, même chez des malades suivis jusqu'à l'âge de 20 ans et plus. On ne note aucun caractère sexuel secondaire, et, témoignant de l'insuffisance hypophysaire, l'élimination urinaire des gonadostimulines reste constamment inférieure à 3 unités souris par 24 H.

V - L'intelligence est toujours normale.

.....

VI - Les anomalies de la croissance osseuse -

Elles associent : un retard de l'âge osseux important, et classiquement supérieur au retard statural.
: l'aspect clair et frêle des diaphyses,
: un cas de dysgénésie épiphysaire de la tête fémorale (aspect pommelé du col et du noyau du grand trochanter) (décrit par le Dr. Dolivo).

VII - L'insuffisance endocrinienne complexe -

- Insuffisance thyroïdienne
: le cholestérol est souvent élevé, mais pas toujours;
: la fixation d'iode radio-actif souvent basse, quoique de façon inconstante, mais, fait important, elle augmente de façon nette après administration de TSH;
: le métabolisme de base est très variable d'un sujet à l'autre; on ne note pas d'abaissement bien franc.

- Insuffisance surrénale- Elle associe
: une hyperéosinophilie sanguine;
: des troubles de la glycorégulation.

- la glycémie est basse en permanence,
- il existe souvent de petits signes cliniques d'hypoglycémie (crampes),
- l'épreuve d'hypoglycémie provoquée est perturbée, la chute de la glycémie est profonde, le retour à la normale lent, faible, voire inexistant

: Insuffisance de la sécrétion des hormones cortico-surrénales, objectivée par les dosages urinaires et plasmatiques;
: un syndrome de rétention hydrique avec oligodipsie oligurie, opsiurie et permanence des densités urinaires élevées, ou "syndrome de Debré-Julien Marie"; mis en évidence par l'épreuve de surcharge hydrique ou épreuve de Volhard;
: l'administration d'ACTH, entraînant la correction de ces troubles, démontre la nature secondaire de l'insuffisance surrénale, ainsi que l'action diurétique de l'antéhypophyse par l'intermédiaire du cortex surrénal;
: De même, ces malades ont un test de Thorn positif.

Diagnostic différentiel -

En présence d'un nanisme, il convient d'éliminer d'abord les nanismes osseux, viscéraux (nanismes des cardiopathies ou des néphropathies congénitales en particulier, mucoviscidoses et malformations intestinales) les nanismes endocriniens simples: myxœdème ou macrogénitosomie précoce.

.....

Mais le temps essentiel du diagnostic différentiel est dans l'élimination du nanisme constitutionnel, et du retard staturo-pubertaire simple. L'association d'un nano-infantilisme bien proportionné avec un retard osseux important, et d'une insuffisance endocrinienne complexe, à la fois surrénale, thyroïdienne et gonadique, dont les principaux symptômes se corrigent par l'administration des hormones antéhypothysaires appropriées, l'association de ces symptômes et aussi leur permanence dans le temps, permettent d'éliminer ces deux diagnostics et d'affirmer celui de panhypopituitarisme.

: dans le nanisme constitutionnel n'existent en principe ni retard osseux, ni insuffisance endocrinienne d'aucune sorte, et l'on trouve assez souvent un facteur héréditaire;
: le retard staturo-pubertaire simple se corrige spontanément avant la 20° année; le retard osseux y est moins important et les sécrétions hormonales sont normales.

Recherches étiologiques -

Lorsqu'une étiologie est découverte c'est le plus souvent d'un crâniopharyngiome qu'il s'agit; l'examen neurologique met en évidence

: des troubles oculaires à l'examen du fond d'oeil et du champ visuel;
: des anomalies électroencéphalographiques;
: des calcifications intra ou supra sellaires sur les radiographies de profil du crâne et les tomographies de la selle turcique.

Mais bien souvent tous ces examens restent négatifs; l'état général de l'enfant est bon et se maintient tel; il faut alors envisager le diagnostic de nanisme idiopathique. Dans ces cas, la découverte de malformations associées :

angiomes, nævipigmentaires, bec de lièvre, ectopie testiculaire etc... et surtout de malformations de la selle turcique, plaident vivement en faveur d'une affection neuro-hypophysaire malformative et congénitale.

.....

CHAPITRE I -

OBSERVATIONS CLINIQUES

Nous avons étudié 9 observations d'enfants atteints de nanisme hypophysaire; cette étude comporte

: 6 observations de nanisme idiopathique, sans étiologie décelée (Obs. 1 à 6).

: 1 cas de crâniopharyngiome avec vérification opératoire (Obs.8)

: 2 observations de nanisme acquis à la suite de méningites tuberculeuses très graves ou à rechutes (Obs. 7 et 9).

OBSERVATION N° 1

E.H., né le 2.II.I940, entre dans le service le 25.IO.55, à l'âge de I5 ans, envoyé par le service de Prophylaxie mentale de la Préfecture de la Seine, pour un retard de croissance.

Antécédents personnels -

- Naissance à terme, par le siège, sans incident. Le poids de naissance est de 4 Kgs, la taille non connue.

- Le développement psycho-moteur semble avoir été toujours lent, l'enfant aurait marché tard; il souffre d'un bégaiement et d'une énurésie persistante.
  maladies infectieuses infantiles: rougeole, coqueluche, oreillons, sans complications.

- à l'âge de 7 ans il est envoyé en consultation au service de prophylaxie mentale pour retard scolaire et troubles du comportement en classe; il est instable, peu attentif, se fatigue vite au travail comme au jeu, mais reste sociable.

  Le test de Binet Simon (non corrigé) montre un âge mental de 6 ans pour un âge réel de 7 ans; l'enfant parait triste, replié sur lui-même.

- Devant la carence familiale, l'enfant est placé en orphelinat à Armentières.

- A l'âge de I5 ans, lorsqu'il sort de l'école d'Armentières il est revu par le service de Prophylaxie mentale où le médecin constate une insuffisance du développement staturo-pondéral et adresse l'enfant au Professeur Royer.

.....

Premier examen, le 20-IO-I955 -

E.H. à I5 ans, mesure I28 cm, pèse 26,6 Kg au cours des 6 mois précédents il a grandi de 3 cm.

Sa morphologie est harmonieuse.

La tête allongée, le visage fin au menton pointu, les extrémités grèles et délicates; l'ensemble donne une impression de gracilité; les épaules sont étroites.

Il existe par contre un certain degré d'adiposité, prédominant sur l'abdomen.

La peau est fine, sans infiltration, de coloration normale.

Il n'existe pas de signes pubertaires, et les caractères sexuels secondaires sont absents.

La voix est infantile.

La verge petite comme celle d'un enfant, le scrotum non plissé; le testicule droit parait atrophié, anormalement petit, le gauche un peu plus gros.

Aucune pilosité, ni pubienne, ni axillaire.

L'examen général n'apporte aucun renseignement.

L'abdomen est souple; foie et rate non perçus, fosses lombaires libres.

Les bruits cardiaques sont lents et un peu sourds, la tension artérielle basse (8-5.) mais aucun bruit anormal n'est perçu à l'auscultation et les fémorales sont battantes. L'examen neurologique ne révèle non plus aucune anomalie.

Des examens complémentaires sont pratiqués pour éliminer la possibilité d'un nanisme rénal.

urée : 0,28
calcémie : 95 mg %o
phosphatémie: 42 mg %.
phosphatases alcalines 5 unités Bodanski.

Examen des urines:

absence d'albumine, de sucre, de corps cétoniques
urée urinaire 7,8 g par 24 H.
ionogramme cl - I68 milli équivalents
Na + I34
K 75

.....

L'urographie intra veineuse montre des cavités rénales un peu petites pour l'âge réel de l'enfant, mais de morphologie normales.

La valeur fonctionnelle du rein est bonne.

On pratique alors à I5 jours d'intervalle deux épreuves de surcharge hydrique :

lère épreuve : volume d'eau ingérée 252 cm3
volume d'eau éliminée dans les 4 premières heures: : 2I6 cm3
dilution maximum I002 (cf. courbe N°1)

2ème épreuve : eau absorbée 528 cm3
eau éliminée en 4 H. : 434 cm3
diurèse des 24 H. : 940 cm3
dilution maximum I025

Bien que la diurèse totale soit satisfaisante, il existe un léger retard à l'élimination urinaire dans les 4 premières heures, c'est-à-dire une opsiurie légère puisque la diurèse des 4 premières heures représente 80 % de l'eau absorbée.

D'autres examens (épreuve à la trypsine, radiographies pulmonaires) permettent d'éliminer également la fibrose kystique du pancréas.

Devant la conjonction d'un retard pubertaire associé à une insuffisance staturo-pondérale avec une opsiurie légère, le diagnostic d'infantilo-nanisme hypophysaire est alors évoqué.

Examens complémentaires

- l'âge osseux, est évalué à 9 ans pour un âge réel de I4 ans I/2, soit le rapport suivant :

âge réel I5 ans âge statural 9 I/2 âge osseux 9 ans.

- Explorations endocriniennes.

- Etude de la fonction thyroïdienne

Cholestérol 2,30 g ‰ (chiffre normal I.80 ‰)
Test de Wilkins Positif +

L'injection de 1 mg de Thyroxine ramène le cholestérol à la valeur : I.57 g %, normale.

Fixation d'iode radioactif :

à la 6° h. : I2 %
à la 24° h. : 24 %

.....

Cette épreuve montre une légère insuffisance de la fonction thyroïdienne; une thyroïde normale fixe au moins 30 % de l'iode I3I en 24 H.

- Etude de la fonction surrénale -

- éosinophilie sanguine élevée, de I2 % à la numération.

- Test de Thorn - négatif.

éosinophiles avant l'épreuve 395 / mm3
4 H. après injection de 25 mg d'ACTH 270
la chute des éosinophiles est inférieure à 50 %.

- Dosage des corticoïdes urinaires

I7 céto utéroides I,4 mg / 24 h.

- Epreuve d'hypoglycémie provoquée

glycémie à jeun 0,68
injection de 2,5 unités d'insuline
30' après 0,50
1 H. 0,30
2 H. 0,34
3 H. 0,30

numération des éosinophiles pendant cette épreuve
avant 374
après 222.

- Etude de la fonction gonadotrope

par le dosage des stimulines hypophysaires dans les urines FSH est inférieur à 3 unités souris (normalement entre 5 et 25 U. souris).

A l'issue de ce bilan nous pouvons affirmer qu'il existe une insuffisance endocrinienne complexe portant sur

: la fonction thyroïdienne
cholestérol élevé
fixation d'iode radioactif faible

: la fonction surrénale
éosinophilie sanguine élevée
Test de Thorn négatif
I7 cétostéroïdes peu élevés
troubles de la glycorégulation avec hypersensibilité à l'insuline
léger retard à l'élimination de l'eau

: la fonction gonadotrope.

.....

..

à cette insuffisance complexe s'ajoutent le retard de l'âge osseux, le contraste entre le retard staturo-pubertaire et l'âge mental quasi normal compte tenu d'un mauvais milieu familial et de la vie en orphelinat ensuite.

La recherche d'une tumeur crânienne est demeurée sans succès.

- l'aspect du fond d'oeil, le champ visuel, examinés à plusieurs reprises sont normaux,
- les radiographies du crâne montrent une telle turcique de dimensions normales, sans calcifications visibles,
- l'électroencéphalogramme est normal.

En Avril I956 E.H. est mis sous traitement par l'extrait thyroidien associé à la cortisone.

Conduite du traitement -

- d'Avril I956 à Août I956.

l'enfant reçoit : I0 mg de cortisone par jour
: de l'extrait thyroidien à doses rapidement croissantes, de 0.05 à 0.20 g.

en 4 mois il grandit de I.5 cm.

- d'Août I956 à Mars I957.
: extrait thyroidien 0.20 g
: cortisone 5 mg

il grandit de 2 cm.

- de Mars I957 à Juillet I957
: extrait thyroidien seul, aux mêmes doses, très bien supporté.

- En Juillet I957, l'enfant revient pour un examen.
il a I6 ans 9 mois - pèse 28,500 Kgs mesure I34,5 cm
soit un retard de I7,5 % par rapport aux enfants normaux (taille d'un enfant de 11 ans environ).

l'état général est bon.

Des signes pubertaires sont apparus.

La voix est un peu éraillée.

La verge reste infantile mais les testicules sont gonflés.

Légère pilosité pubienne débutante.

l'âge osseux a progressé, il est évalué à I2 ans et dépasse l'âge statural.

.....

à l'âge de I8 ans, nouveau bilan.

Taille I42 cm - retard de I4 % par rapport à l'âge
Poids 32,5 Kg (moins 3 % par rapport à la taille)

en I4 mois le gain de taille est de 7,5 cm et l'âge statural celui d'un enfant de 11 ans I/2.

La morphologie reste identique, l'aspect gracile, les épaules étroites, les organes génitaux sont en transformation pubertaire, la verge et les testicules ont atteint un volume normal.

On note une légère pilosité pubienne et un début de gynécomastie; mais pas de pilosité axillaire ni faciale. La voix est un peu plus grave.

Bilan endocrinien -

- Epreuve à l'iode radioactif I32
  Fixation à la 4° h. I2 %
  à la 7° h. II %
  la fonction thyroidienne est toujours insuffisante.

- Dosage des corticoides
  I7 céto stéroides urinaires I,45 mg / 24 H.
  I7 hydroxy stéroides urinaires 2,70 mg

Epreuve de stimulation du cortex surrénal.
l'injection de 25 mg d'ACTH entraîne une augmentation de la sécrétion cortico surrénale.
I7 céto - urinaires 5 mg
I7 ott urinaires I5,66 mg

cette épreuve affirme l'origine secondaire hypophysaire de cette insuffissance surrénale.

Dosage des gonadostimulines.
FSH urinaire est comprise entre 3 et 5 unités souris.

On pratique deux épreuves de Volhard, l'une avant, l'autre après stimulation par ACTH; le résultat en est identique au précédent: léger retard à l'élimination de l'eau, aucune action de l'ACTH.

En résumé, nous avons observé et diagnostiqué à l'âge de I5 ans un infantilo-nanisme avec retard statural et pubertaire, retard du développement osseux encore plus grand, morphologie harmonieuse et âge mental normal. L'insuffisance endocrinienne est complexe, portant sur la fonction thyroidienne, la fonction surrénale (l'origine secondaire en étant démontrée), la fonction gonadotrophique; le syndrome de rétention hydrique est modéré.

.....

A l'âge deI8 ans, après un traitement de I8 mois par l'extrait thyroidien, l'état de notre malade est un peu modifié

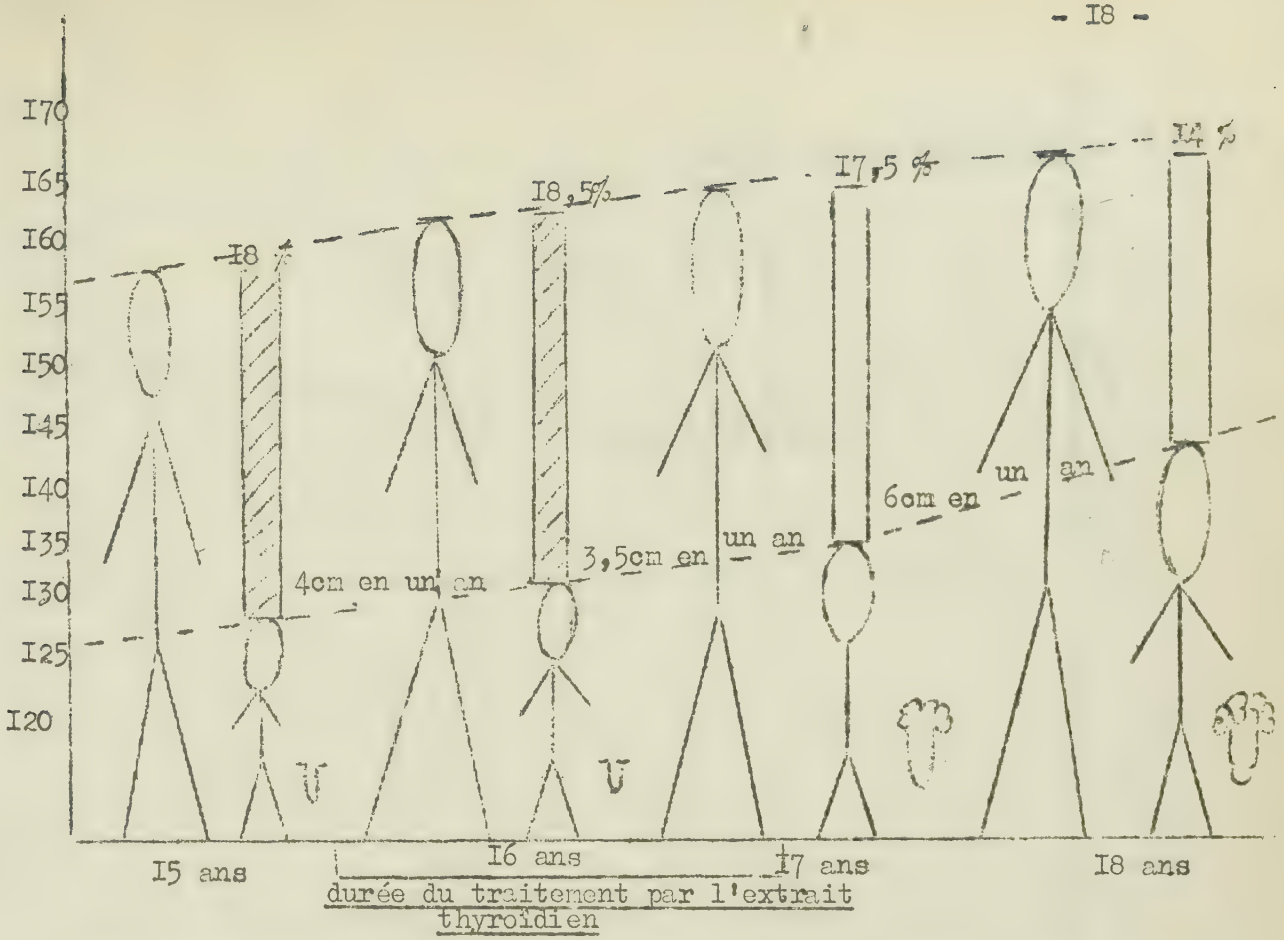
: la croissance s'est faite un peu plus rapidement, le retard statural passe en 3 ans de - I8 % à - I4 %,
: des signes pubertaires apparaissent
: Mais l'insuffisance endocrinienne persiste

N.B. : Les antécédents familiaux de E.H. nous sont demeurés totalement inconnus. Le père, naturel n'a pas reconnu l'enfant; la mère est décédée.

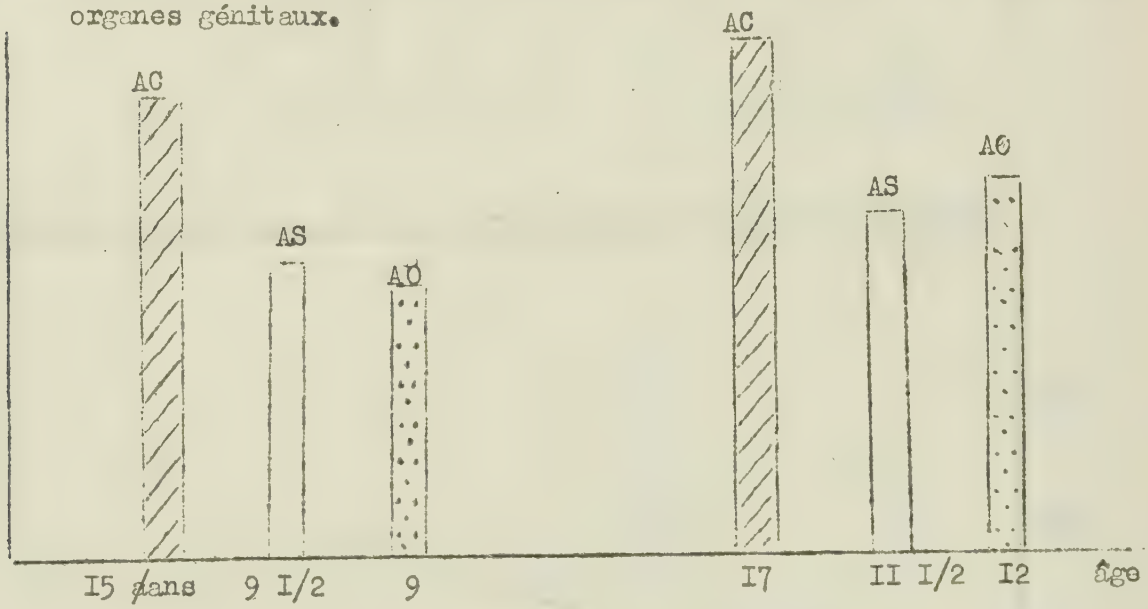
La modification, entre I7 et I8 ans, du tableau clinique avec apparition de signes pubertaires et accélération de la croissance un an après l'arrêt du traitement substitutif pose un problème diagnostique difficile.

S'agit-il d'un faux nanisme hypophysaire, c'est-à-dire d'un retard staturo-pubertaire simple, avec cependant un gros retard osseux et une insuffisance endocrinienne thyroidienne, surrénale et gonadotrophique,

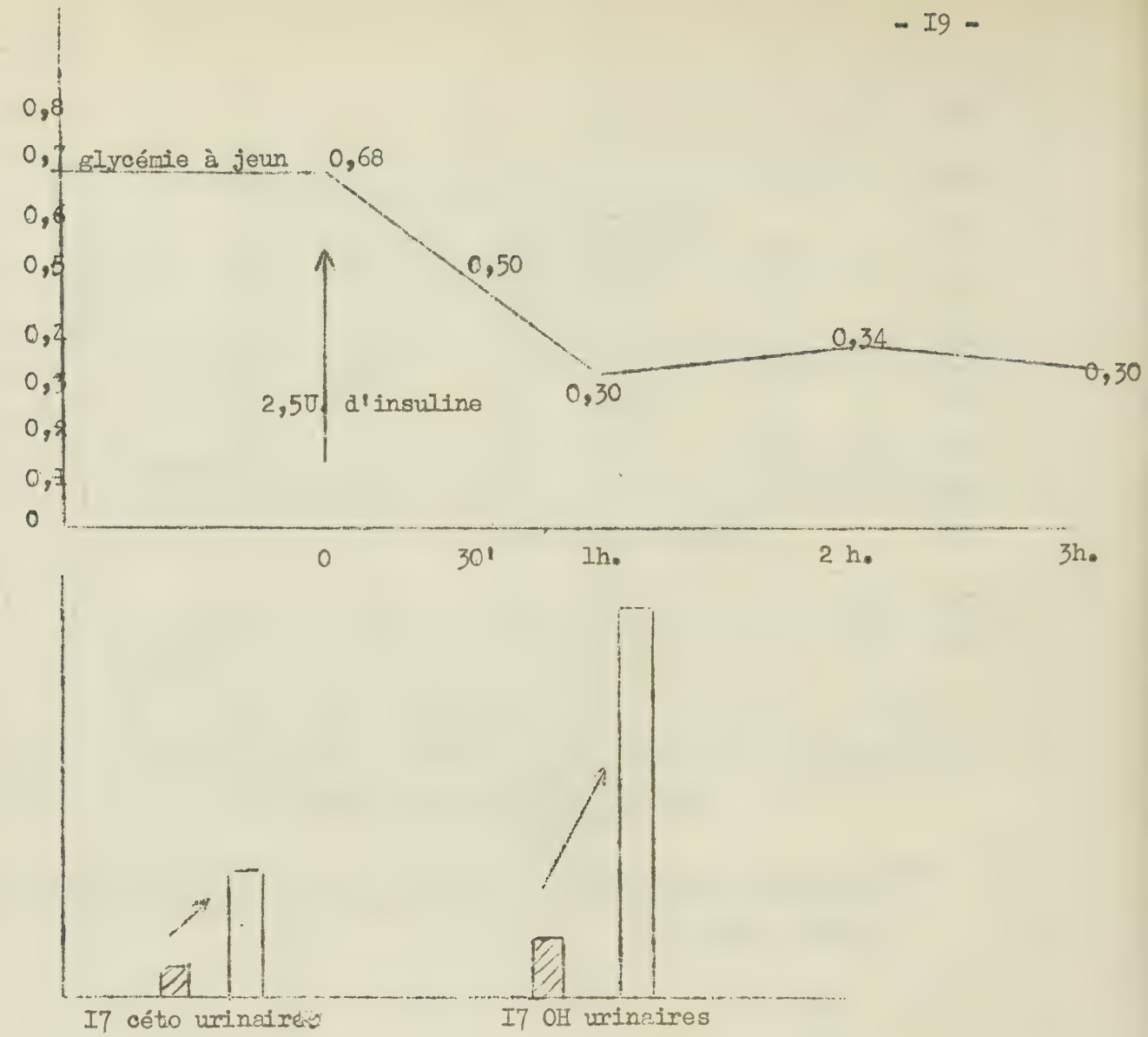
S'agit-il d'un hypopituitarisme léger, laissant subsister une certaine activité anté hypophysaire, en particulier dans le domaine de l'hormone gonadotrope, seule l'évolution ultérieure de ce malade pourra trancher le débat.



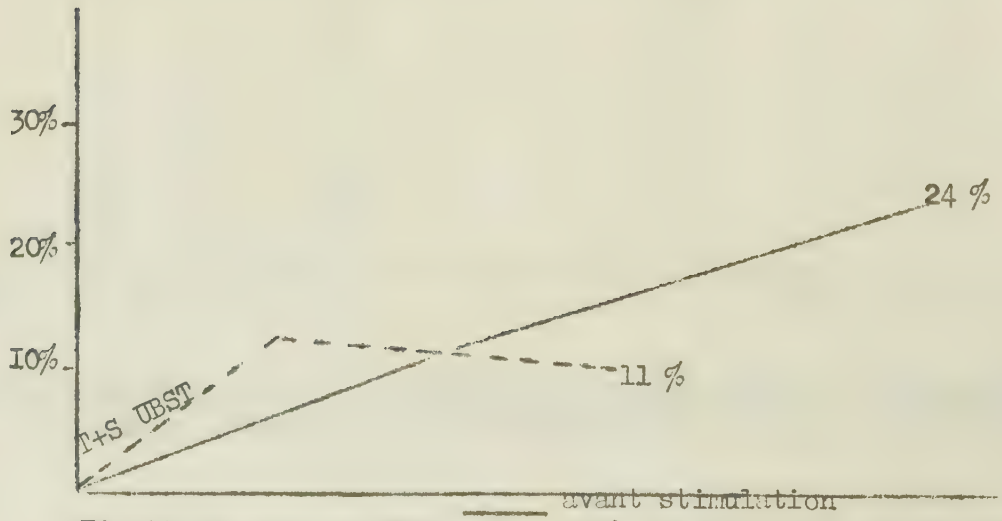
Courbe de croissance de E.H. (obs.1) entre I5 et I8 ans, par apport à celle d'un enfant normal, avec pourcentage du retard - et état des organes génitaux.



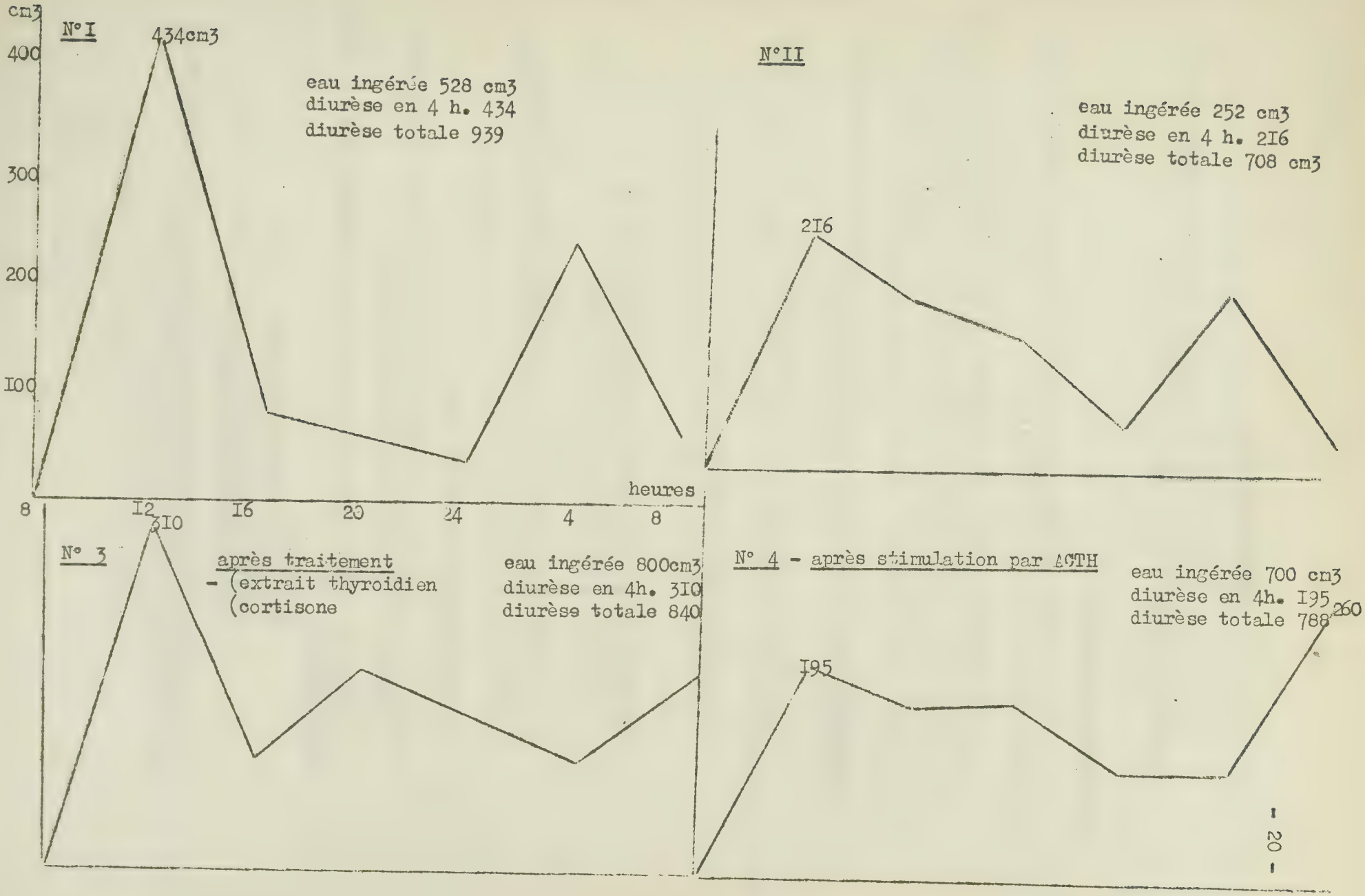
Modifications du rapport entre Age chronologique, Age statural et Age osseux à I5 et I7 ans, avant et après traitement par l'extrait thyroïdien



Dosage des corticostéroides urinaires avant et après stimulation par ACTH



Fixation de l'iode I3I ——— avant stimulation ..... après traitement par extrait thyroïdien


cm3
N° I
434cm3
400
300
200
100
eau ingérée 528 cm3
diurèse en 4 h. 434
diurèse totale 939
N°II
eau ingérée 252 cm3
diurèse en 4 h. 216
diurèse totale 708 cm3
216
heures
8
12
16
20
24
4
8
N° 3
310
après traitement
- (extrait thyroidien
(cortisone
eau ingérée 800cm3
diurèse en 4h. 310
diurèse totale 840
N° 4 - après stimulation par ACTH
eau ingérée 700 cm3
diurèse en 4h. 195
diurèse totale 788
195
260
20

OBSERVATION N° 2

J.G. né le 5 Mai I942 est suivi depuis plusieurs années par le Professeur P. ROYER pour un retard de croissance.

Antécédents personnels -

J. est né sans incident au terme d'une grossesse normale, il pèse 3 Kg, est nourri au lait maternel.

Nous possédons peu de renseignements sur la première enfance; son développement, aux dires des parents, a été normal jusqu'à 5 ou 6 ans. Il semble y avoir eu à l'âge de 2 ans un incident pathologique grave, ayant fait porter un pronostic sévère, mais les précisions manquent car les parents habitent le Congo et Jean est confié à un oncle.

A partir de 6 ans la croissance se ralentit et les parents consultent au service du Dr. Jean BERNARD en Juillet I954.

Agé alors de I2 ans, l'enfant mesure II8 cm et pèse 2I,800 Kgs, il est hospitalisé pour un bilan complet qui va mette en évidence :

- un nanisme entrophique et harmonieux
  l'enfant à I2 ans à la taille d'un enfant de 7 ans I/2
  (soit un retard de I5,5 %).

- certains caractères morphologiques particuliers :
  un menton fin, pointu, sans rétrognathisme,
  l'aspect grêle des mains et des doigts.

- la radiographie du grâne montre une selle turcique largement ouverte, d'aspect aplati, mais de diamètre sensiblement normal et sans calcifications

- l'âge osseux est évalué à 5 ans

- les tests psychologiques montrent un développement intellectuel normal; l'âge mental est évalué à 11 ans

Devant ce tableau évoquant le nanisme hypophysaire, divers examens sont pratiqués

urée 0.20
ionogramme sanguin : normal
cholestérol 2.70 g %
I7 cétostéroides urinaires bas : 0.84 mg / 24 H.

L'épreuve d'hypoglycémie provoquée, montre une chute importante de la glycémie, suivie d'une remontée lente et faible

glycémie à jeun 0.88 g
injection de 2 U. d'insuline. 30 ' après 0.4I
1 H. 0.30
2 H. 0.54
3 H. 0.50

.....

La numération des éosinophiles sanguins avant et après l'épreuve montre une chute faible, témoignant d'une réaction surrénale insuffisante

avant hypoglycémie 735
après 685

La fixation de l'iode radioactif est à peu près normale

à la 6° h. 24 %
à la 24° h. 29 %

L'épreuve de Volhard est perturbée, montrant une opsiurie manifeste: la diurèse des quatre premières heures est inférieure à la moitié de l'eau absorbée.

eau absorbée 430 cm3
élimination en 4h. 202 cm3
dilution maximum 1003.

Tous les autres examens donnent des résultats normaux

L'enfant retourne au Congo avec un traitement associant

- l'extrait thyroidien à doses croissantes de 0.10 à 0.25 g
- la cortisone à doses croissantes de 10 à 25 mg
- des gonadotrophines chorioniques rapidement remplacées par des androgènes.

Antécédents familiaux -

le père : grand ainsi que toute sa famille
la mère : de taille moyenne
les parents sont cousins issus de germains

J. a deux frères plus jeunes, de taille normale.

En Février 1957 :

Agé de 14 ans 1/2, l'enfant est réhospitalisé pour un bilan complet
En 2 ans 1/2 il a gagné 12 cm
Il mesure 130 cm. pèse 26,700 Kg soit un développement équivalant à un âge de 9 à 10 ans.

- l'âge osseux a évolué, dépasse l'âge statural; il est d'environ 11 ans.

- Bilan endocrinien :

cholestérol 2,43 g
17 céto- urinaires 0,65 mg/ 24 h.
17 OH urinaires 0,96 mg/ 24 h.

les gonadostimulines urinaires sont inférieures à 3 u. souris

.....

- Epreuve de Volhard

L'opsiurie est corrigée et la courbe d'élimination hydrique s'est normalisée

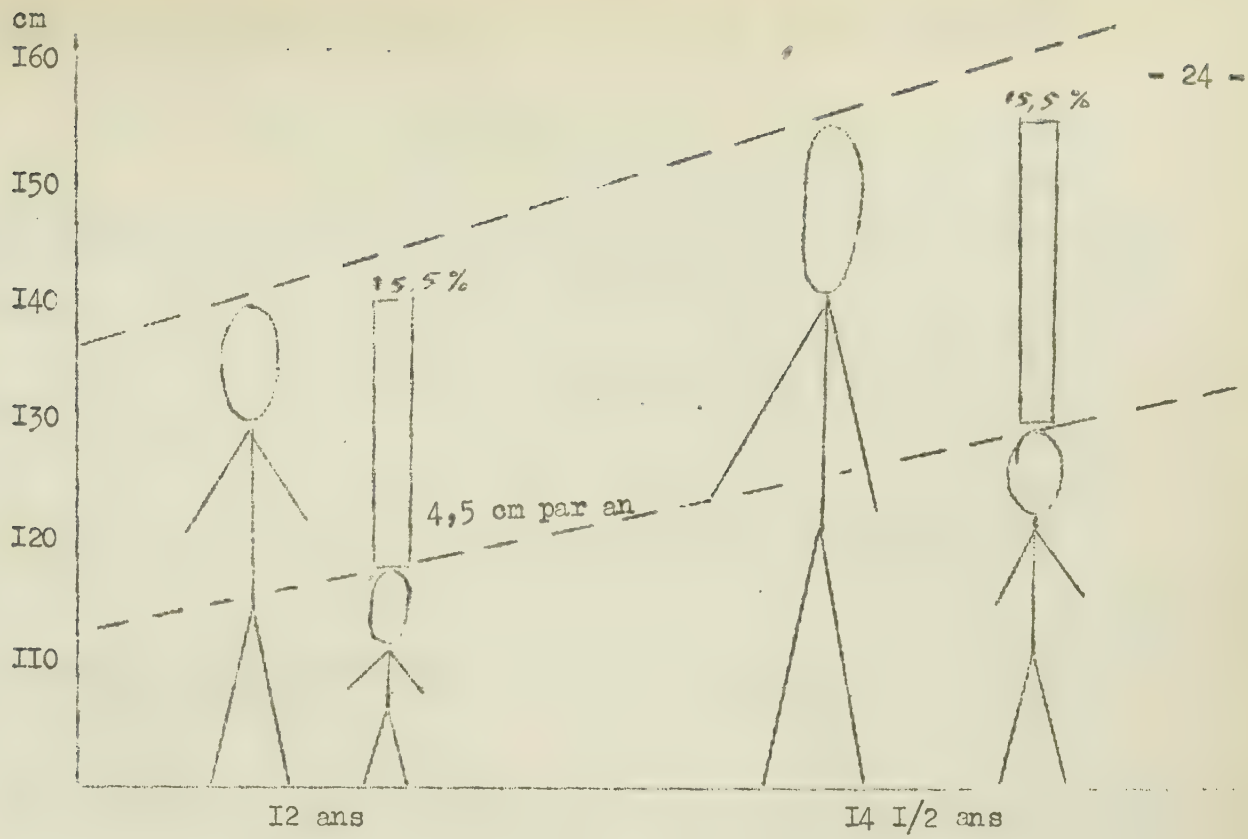
eau absorbée	423 cm3
élimination en 4 h.	423 cm3
diurèse totale	658 cm2
dilution maximum	I002

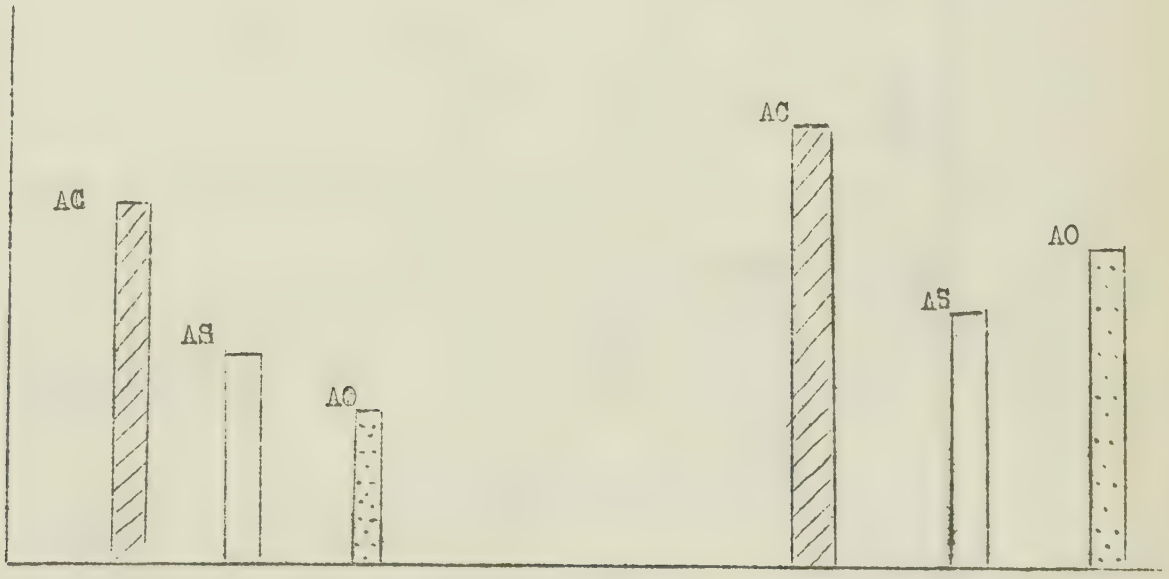
CONCLUSION

Il s'agit d'un nanisme observé à l'âge de I2 ans associant à l'insuffisance staturo-pondérale
une morphologie harmonieuse
un retard de l'âge osseux
une insuffisance endocrinienne portant à la fois
sur la fonction tyroidienne (cholestérol élevé)
sur la fonction surrénale (faible élimination urinaire des corticoides, grande sensibilité à l'insuline, mauvaise réponse des éosinophiles)
sur la fonction gonadostimulante
sur le métabolisme de l'eau : rétention hydrique avec opsiurie.

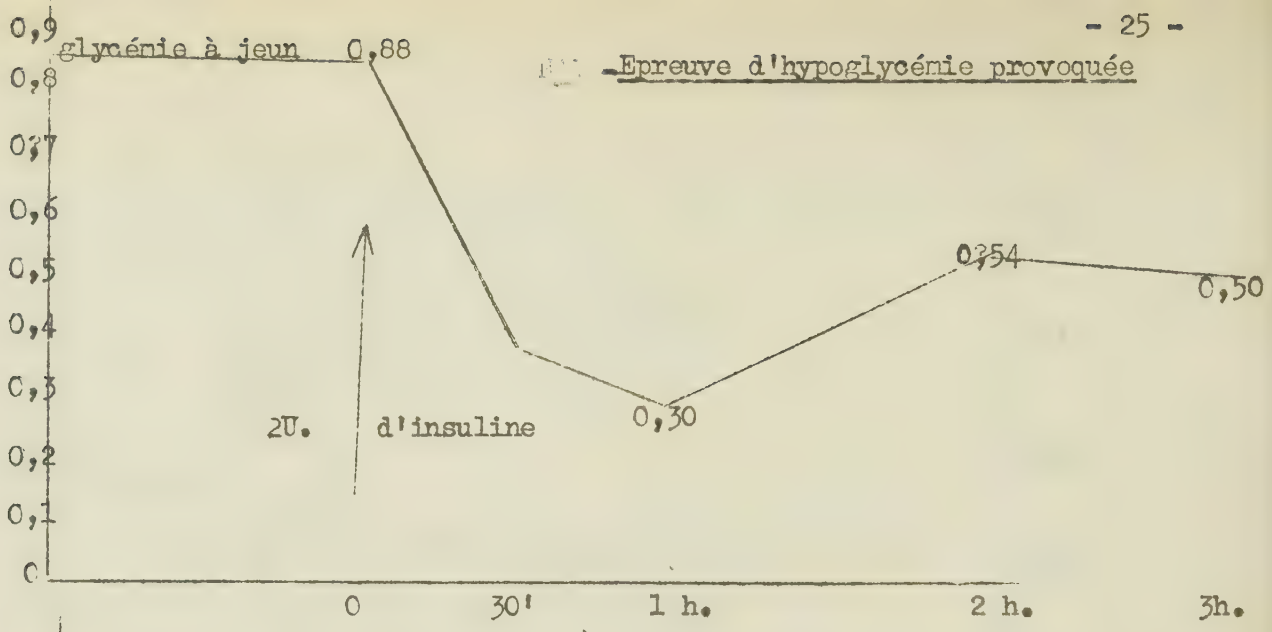
Fait intéressant le traitement substitutif parait avoir eu une certaine efficacité, comme le montrent les faits suivants:

- le retard de croissance n'augmente pas - et la taille croît de I2 cm en deux ans,
- l'épreuve de Volhard est normalisée
- le développement osseux dépasse le développement statural.

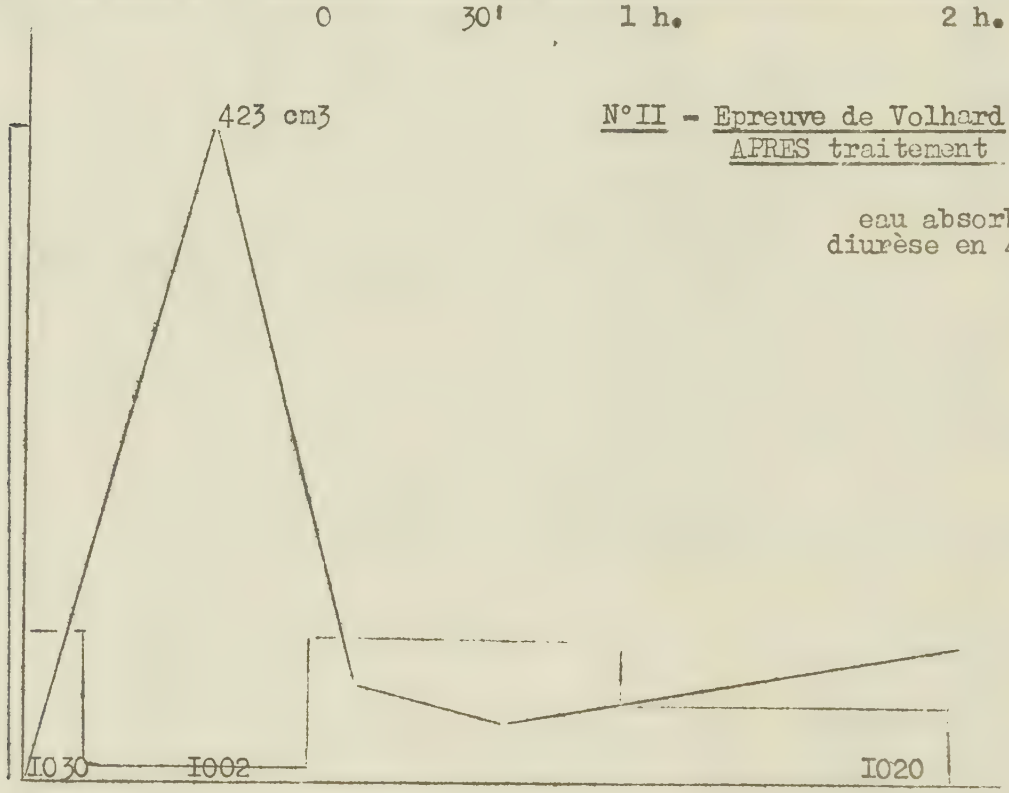




Modification du rapport Age chronologique, Age Statural, Age osseux à I2 ans et I4 ans I/2, avant et après traitement substitutif par extrait thyroïdien et cortisone.

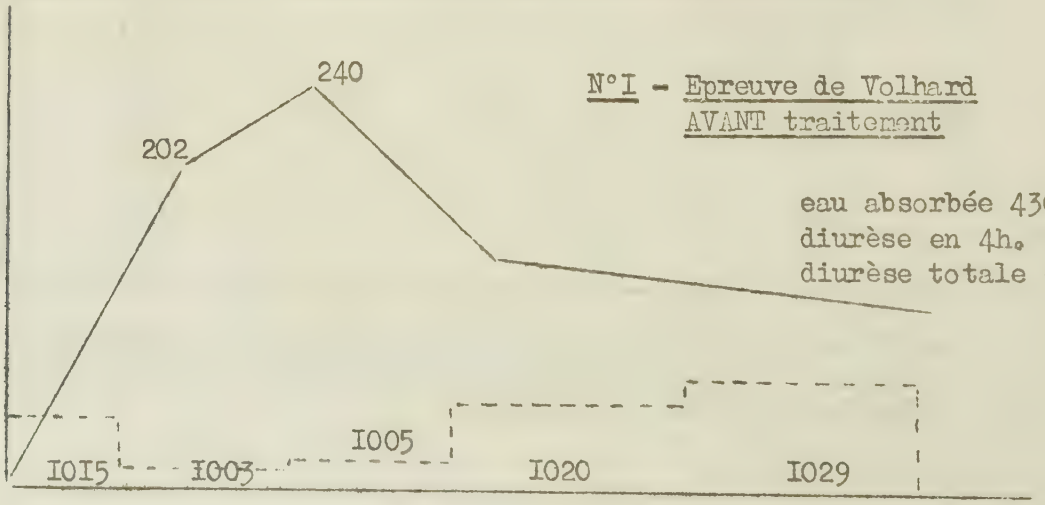


Epreuve d'hypoglycémie provoquée



N°II - Epreuve de Volhard
APRES traitement

eau absorbée 423 cm3
diurèse en 4h. 423 cm3



N°I - Epreuve de Volhard
AVANT traitement

eau absorbée 430 cm3
diurèse en 4h. 202
diurèse totale 658

OBSERVATION N° 3

G.V. né le 26.I.1946, est envoyé aux Enfants Malades pour un nanisme hypophysaire déjà diagnostiqué à l'hôpital de Créteil

Antécédents familiaux -

le père - mesure I70 cm
la mère a 42 ans lors de la naissance de G.
elle mesure I58 cm, pèse 62 Kg
3 soeurs aînées, bien portantes et de taille normale
la première à I9 ans mesure I60 cm.

ces renseignements sont les seuls que nous ayons pu avoir sur la famille du malade.

Antécédents personnels -

Naissance - l'enfant est né à terme, à la suite d'une grossesse normale; la mère est A. Rh - mais n'aurait jamais eu d'agglutinines anti Rh +

Présentation céphalique avec application de forceps et réanimation - le poids de naissance est de 3.500 Kg, la taille non mesurée.

Au cours de la première enfance deux faits sont à signaler
: la survenue de 2 crises convulsives néonatales, l'une à - 6 jours, l'autre à 1 mois, d'étiologie non reconnue et de durée non précisée.
: la lenteur de la croissance, la prise de poids est faible, de 9 g. par jour environ; cependant l'enfant nourri au sein puis au lait Gloria n'a pas de troubles digestifs.

Vers l'âge de 7 ans, les parents commencent à remarquer la petite taille de l'enfant mais ne s'en inquiètent pas.

En Mars I957, G. est hospitalisé à Créteil pour un syndrome de dyspnée intense avec cyanose, douleur abdominale droite, le diagnostic de péricardite est porté et confirmé par la radiographie et l'ECG, la recherche d'une étiologie tuberculeuse ou rhumatismale s'avère entièrement négative.

VS : 6-I4 - fibrinémie 4,40 g antistrepto
lysines: I60 u. recherche bactériologique négative

on note seulement : une légère pyurie
: 3000 hématies -minute au compte d'Addis
: à l'électrophorèse une légère augmentation des globulines α et Y
(α : I4 %)
(Y : I7 %)

.....

l'apyréxie est totale pendant toute la durée de la maladie, le traitement associe sulfamides - pénicilline et cortancyl ; l'amélioration et la guérison sont rapides.

Mais cette hospitalisation met en évidence le retard de croissance

Agé de 11 ans l'enfant mesure 104 cm (- 23 % par rapport à son âge) et pèse 18 Kg (+ 11 % par rapport à sa taille).

La morphologie est harmonieuse, il n'y a pas de signe manifeste d'hypothyroidie - segment inférieur 51 cm
segment supérieur 53
rapport $\frac{I}{S}$ = 0,85
périmètre crânien : 51 cm

le comportement mental parait normal.

Un bilan complet est alors pratiqué, qui met en évidence les faits suivants :

- un syndrome de rétention hydrique avec oligurie - opsiurie et oligodipsie,
- un retard du développement osseux qui est évalué à 5 ans (absence du trapèze, du scaphoïde, du noyau de la tête radiale)

on découvre d'autre part un aspect anormal des têtes fémorales qui apparaissent aplaties, tachetées, morcelées, réalisant l'aspect de la dysgénésie épiphysaire.

- la selle turcique est diminuée de volume tant sur les clichés standard que sur les tomographies; elle est bordée à l'arrière par une lame verticale haute, épaisse, d'aspect franchement anormal,
- l'âge dentaire est également retardé mais de façon dysharmonieuse. Toutes les incisives de lait sont encore en place; en revanche les dents de 6 ans sont normalement évoluées, et il existe 3 prémolaires permanentes,
- les organes génitaux sont infantiles, testicules en place,
- le coeur est normal, tout signe de péricardite a disparu,
- l'âge mental est évalué à 9 ans 8 mois - QI = 85
  l'enfant semble surtout triste, déprimé, et souffre de sa petite taille,
- une urographie intra-veineuse montre une morphologie et un fonctionnement de l'appareil pyélocalicial normal.
  le lavement baryté ne révèle aucune anomalie colique.

Exploration des fonctions endocrines -

- la fonction thyroidienne apparait perturbée
  cholestérol 2,10 g ‰
  métabolisme de base - 36 %

Fixation d'iode radioactif à la limite inférieure de la normale
à la 4° h. I9 %
à la 7° h. 25 %

- La phosphatémie est de 30 mg ‰
Les phosphatases alcalines I,6 u. Bodanski, ce qui montre une activité ostéoblastique très faible.

- La fonction surrénale est également atteinte

I7 céto stéroides 2,2 mg / 24 h.
I7 OH urinaires 0.6

mais surtout la sensibilité à l'insuline est très forte, la glycorégulation déficiente
glycémie à jeun I,38 g
après injection de 2.5 u. d'insuline elle baisse, et la remontée ne se fait pas -
30' après à 0.85
I H. 0.45
2 H. 0.58
3 H. 0.42

On porte alors le diagnostic de péricardite d'origne X chez un nain hypophysaire et l'enfant sort sans traitement.

En I959, à l'âge de I3 ans il mesure I07,5 cm (- 27 %)
et pèse I9,800 Kg (+ I2 %)
en 2 ans il a gagné 3 cm et I,800 Kg

le morphogramme est toujours identique
Périmètre crânien 5I,5
Périmètre thoracique 58
Segment inférieur = 52.5 = 0.85
Segment supérieur 56

Diamètre Bi acromial : 23,5
Diamètre bi iliaque 20 cm

Aucun signe pubertaire n'est apparu.

L'âge osseux est évalué à 5 ans, sans changement.

En Janvier I960, G. est adressé au Professeur ROYER

il a I4 ans - la taille est de I07,5 cm, accuse un retard de 3I %,
le poids de 20,300 Kg (+ I4 %),

il existe une certaine adiposité, prédominant sur l'abdomen qui est volumineux et flasque, projeté en avant par une forte ensellure lombaire.

.....

Le teint est pâle, un peu jaunâtre, la peau, fine se laisse bien plisser.

Le faciès a un aspect vieillot, avec

un menton petit, effilé, avec un léger rétrognathisme,
un maxillaire inférieur également bref,
le nez est fortement ensellé à la racine, les dents très carrées, les oreilles d'implantation normale,
les extrémités sont petites, d'aspect court et frêle; les cheveux un peu ternes et secs,
les organes génitaux demeurent infantiles, et les caractères sexuels secondaires sont absents.

Le reste de l'examen est négatif; on ne note ni hypothermie ni frilosité.

Examens complémentaires

Formule sanguine
hématies 4.000.000 - Leucocytes 6.800
polynucléaires 80 % avec 6 % d'éosinophiles

Ionogramme sanguin
calcium 96 mg - Phosphore 42 mg
Phosphatases alcalines 3,4 U. Bodanski

Examen des urines
calciurie 56,5 mg / 24 H
Phosphaturie 460 mg / 24 H
Clearance à la néatinine : 103 ml/minute

Plusieurs épreuves de surcharge hydrique sont pratiquées successivement pour étudier le métabolisme de l'eau et l'influence de ACTH et des hormones surrénales de substitution .

1ère épreuve -

L'absorption des 525 cm3 d'eau nécessaires à l'épreuve est difficile, ce qui met en évidence l'oligodipsie. L'enfant boit avec répugnance; peu de temps après il a un malaise passager et vomit ce qui oblige à recommencer l'épreuve.

eau ingérée 525 cm3
l'élimination dans les 4 premières heures est de 75 cm3
la diurèse totale des 24 H. : 415 cm3
la densimétrie urinaire est élevée en permanence, autour de 1020 et ne s'abaisse pas au-dessous de 1009.

L'oligurie est manifeste puisque la diurèse totale est inférieure au volume d'eau ingéré. Mais c'est surtout l'opsiurie qui frappe par son importance : la diurèse des 4 premières heures n'atteint que 15 % de l'eau ingérée.

.....

Le syndrome oligurie - oligodipsie atteint dans ce cas sa plus belle expression.

2ème épreuve -

Pour éviter de possibles erreurs dues à l'absorption buccale les 500 cm3 de liquide sont administrés par voie veineuse sous forme de perfusion rapide de sérum glucosé isotonique

Perfusion : 500 cm3
diurèse en 4 h. : I25 soit 25 %
diurèse en 24 h.: 595 cm3
la dilution des urines atteint I002, mais seulement à la 20° heure.

3ème épreuve -

Essai de stimulation corticosurrénale par ACTH (une seule injection intra musculaire, de 25 mg)

eau ingérée : 560 cm3
élimination en 4 h. : I50 cm3 (27 %)
élimination en 24 h. : 478 cm3
la densité urinaire ne s'abaisse pas en-dessous de I0I5

à la suite de cet échec l'enfant reçoit pendant 3 jours une dose quotidienne de 25 mg d'ACTH.

Nous voyons alors la 4° épreuve de Volhard parfaitement corrigée.

4ème épreuve -

eau absorbée 560 cm3
diurèse en 4 h. : 58I cm3 (I04 %)
diurèse en 24 h. : 84I cm3

une 3ème épreuve de stimulation par l'hormone corticotrope est entreprise après le traitement suivant :
40 mg d'ACTH pendant 3 jours, puis 20 mg pendant 5 jours.

l'élimination dans les 4 premières heures atteint alors I33 % du volume ingéré.

Le réveil de l'activité corticosurrénale est proportionnel à l'importance de la stimulation corticotrope et ne s'accomplit pas d'emblée mais après un certain temps de la tence.

En remplaçant la stimulation corticotrope par un traitement substitutif à l'hydrocortisone à doses croissantes, nous obtenons la même évolution dans la correction du syndrome de rétention hydrique.

.....

- Après 5 jours de traitement par I0 mg d'hydrocortisone
  eau ingérée 560 cm3
  diurèse en 4 h. : I70 soit 33 %
  diurèse en 24 h.: 660 cm3

  le maximum de la diurèse se situe à la I4° heure.

- Après 5 jours de traitement par 20 mg d'hydrocortisone
  eau ingérée 560 cm3
  diurèse en 4 h. : I43 soit 32 %
  diurèse des 24 h.: I0I8 (l'oligurie est totalement corrigée)

  l'horaire de l'élimination maximum se rapproche: il est entre la 8° et la I2° h.

- Après 5 jours de traitement par 30 mg d'hydrocortisone
  eau ingérée 560 cm3
  élimination en 4 h. 803 cm3 soit I43 %
  diurèse totale II88 cm3

Epreuve d'hypoglycémie provoquée
glycémie à jeun I,00 g
après injection de 2 u. d'insuline

30'	0,86
I H.	0,75
2 H.	0,72
3 H.	0,56

cette épreuve est répétée au cours d'un traitement par ACTH;

la chute de la glycémie est moins importante et cette dernière remonte à la 3° heure; la correction du trouble de la glycorégulation est sinon parfaite du moins esquissée

glycémie à jeun : I,I8 g
injection de 2 u. d'insuline

30 '	après	I,06
1 H.		0,75
2 H.		0,75
3 H.		0,8I

Dosage des corticostéroides urinaires et plasmatiques -

3 séries de dosages ont été effectuées pour mettre en évidence :
- l'insuffisance surré nale du malade,
- l'origine hypophysaire de cette insuffisance par l'épreuve de stimulation à l'hormone corticotrope,
- le rapport entre l'intensité et la durée de la stimulation d'une part, l'intensité de la réaction surrénale d'autre part. (les dosages sont exprimés en mg par 24 h.)

	I7 céto	I7 OH urinaires	I7 OH plasmatiques
avant ACTH	2,6	0,25	7 mg ‰
après ACTH 3 jours	2,4	I,60	II
après ACTH 8 jours	I0,3	23	32 ‰

.....

Etude de la fonction gonadotrope -

Le taux d'FSH est inférieur à 3 unités souris par 24 h.

Etude de la fonction thyroidienne -

L'étude de la fixation d'iode radioactif est faite deux fois, avant et après administration de T.S.H., pour apprécier le fonctionnement thyroidien de notre malade et l'action de la stimulation hypophysaire exogène.

Dans ce cas, la fixation d'iode I3I est normale et l'injection de T.S.H. ne la modifie pratiquement pas.

lère - Fixation à la 3° heure : 28 % - à la 6° h. 37 %
2ème - après T.S.H. 3° h. : 28,5 % - à la 6° h. (non évalué)

Bien que la fixation soit dans les limites de l'en-thyroidie, l'absence d'effet de l'hormone thyréotrope semble indiquer une faible possibilité de réponse de la thyroide aux incitations hypophysaires, à moins qu'il n'en soit de la thyroide comme des surrénales, et que l'atrophie de la glande ne cède qu'à des stimulations répétées.

Un scintigramme montre un tissu thyroidien avide d'iode, situé à la place habituelle sans qu'on puisse préjuger de ses dimensions.

Le dosage de l'iode sanguin total donne la valeur assez basse de 2,7 y %

En Mars I960, l'enfant est mis au traitement suivant :

hydrocortisone 20 mg par jour
extrait thyroïdien 0,01 g, à augmenter toutes les semaines de 0.01 jusqu'à 0,05 g.

Le traitement est poursuivi pendant 8 mois puis le jeune G. revient pour un nouvel examen.

âgé de I4 ans I/2 - il mesure III,5 cm et pèse 23,750 Kg
(Voir la courbe de croissance)

L'examen clinique ne révèle aucun fait nouveau;il n'y a aucun caractère sexuel secondaire, les organes génitaux restent infantiles

Examens biologiques

calcium sanguin 96 mg ‰
Phosphore 40 mg %.
phosphatases alcalines 7 unités Bodanski
calciurie 25,8 mg/24 h. - Phosphaturie 297 mg/ 24 h.

L'âge osseux est évalué à 6 ou 7 ans.

.....

Les gonado stimulines sont toujours inférieures à 3 U. souris.

La fonction surrénale toujours dans le même état d'insuffisance

I7 cétostéroides 0,6 mg / 24 h.
I7 OH urinaires 0,I mg / 24 h.

Le dosage de l'aldostérone donne des valeurs inférieures à la normale :

à un premier dosage : 4 Y pour une diurèse de 340 cm3/24h.
à un second : 1 Y pour une diurèse de 260 cm3/24h.

Dosage des catécholamines urinaires, avant et après épreuve d'hypoglycémie provoquée :

au premier dosage - avant l'épreuve - 220 Y pour 230 cm3 d'urine
- après hypoglycémie- II0 Y pour I00 cm3
au second dosage - avant l'épreuve - II0 Y pour 320 cm3
- après hypoglycémie- I80 Y pour 400 cm3

Les dernières mensurations sont faites en Janvier I96I.

la taille est de II2,5 cm soit un retard de - 28,5 %
par rapport à l'âge. Le gain de taille a été de 5 cm. en une année.

CONCLUSIONS -

Cet enfant présente un nanisme de 28 %.

La croissance est en moyenne de 2 cm par an entre II et I5 ans.

à ce nanisme franc s'ajoutent :

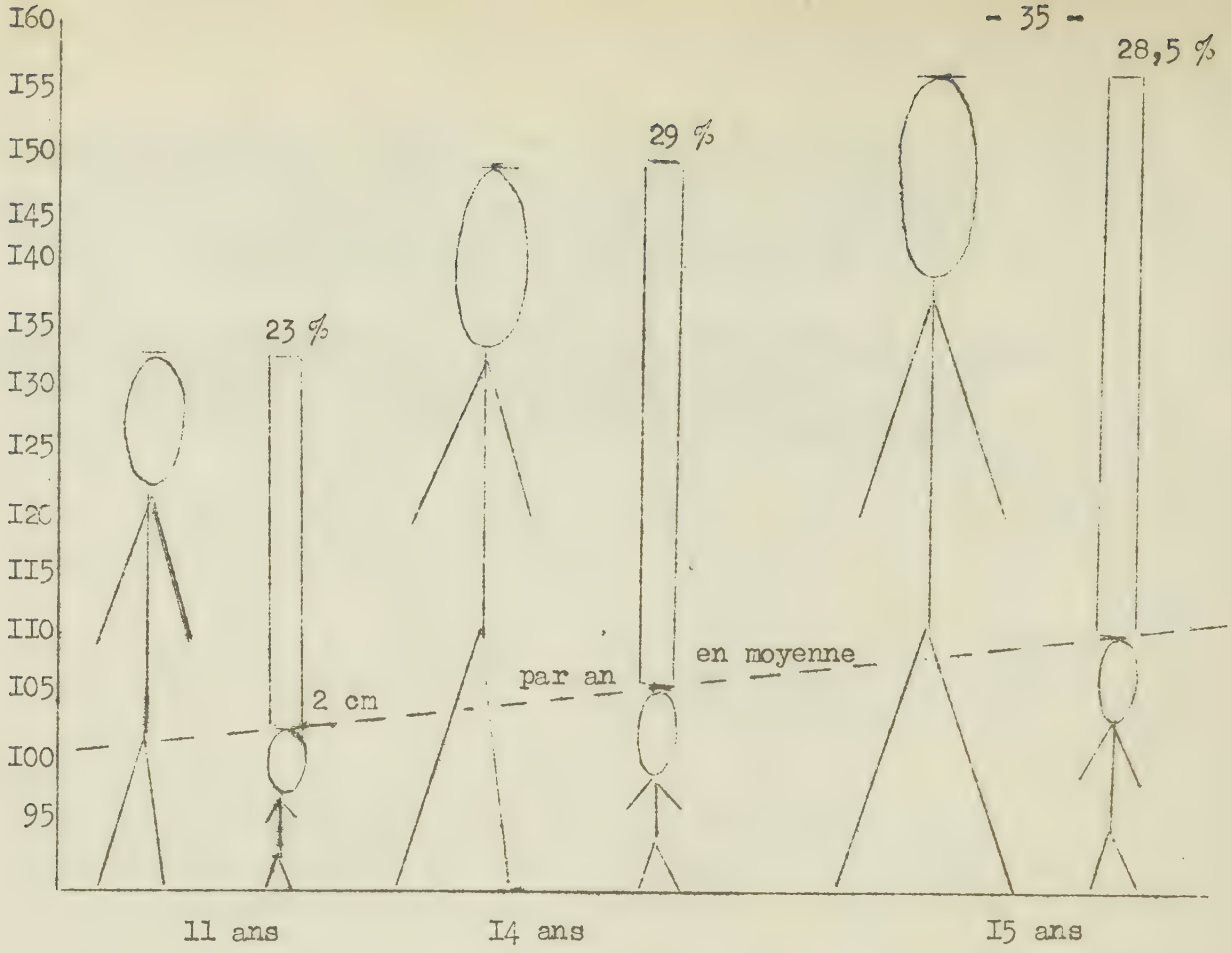
- un retard osseux supérieur au retard statural,
- un infantilisme avec hypogonadotrophinurie
- une insuffisance thyroïdienne
  avec cholestérol élevé
  mais fixation d'iode I3I normale
  et test à TSH négatif (peut-être par insuffisance de la stimulation)
- une insuffisance surrénale avec
  hyper éosinophilie sanguine
  faible élimination urinaire et plasmatique des corticostéroïdes
  troubles de la glycorégulation
  glycémie basse en permanence
  hyper sensibilité à l'insuline
  syndrome d'oligodipsie- opsiurie très marqué

le tout corrigé par administration d'ACTH.

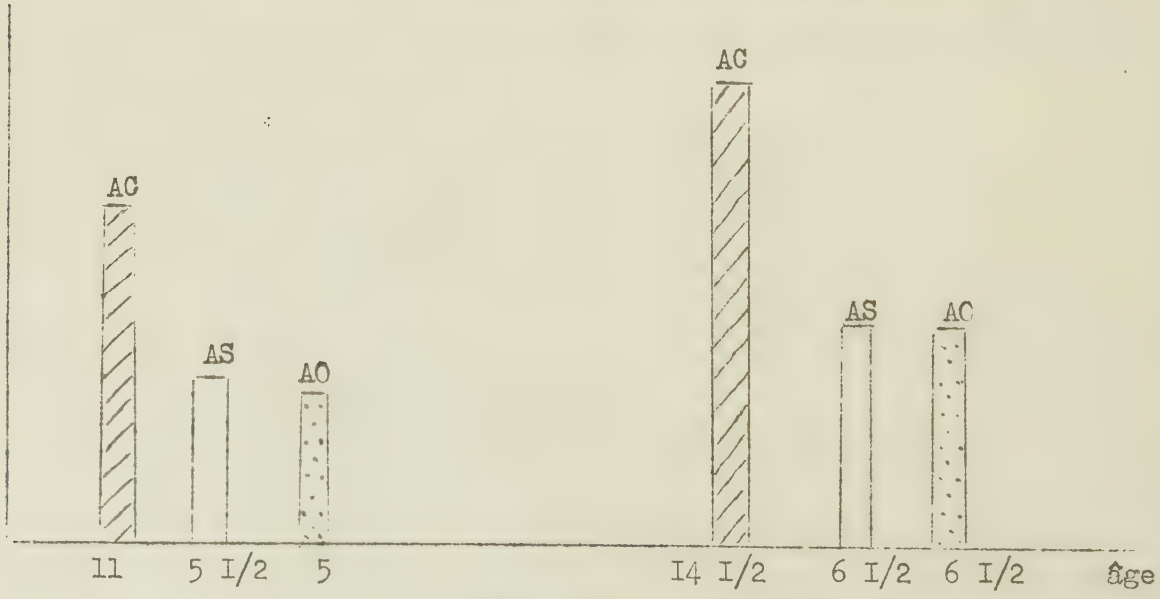
.....

Pour la première fois un traitement par la somathormone humaine a été entrepris, depuis le mois de Décembre 1960, à raison de 3 injections par semaine de 4 mg par injection; ce traitement est en cours. Auparavant le dosage de l'activité somatotrophique du sérum de ce malade (Zürich) avait montré une activité nulle.

En quatre mois de traitement la croissance a été de 3 cm. Un bilan biologique effectué en cours de traitement s'est révélé nettement positif, en particulier pour le calcium, le phosphore et les électrolytes.

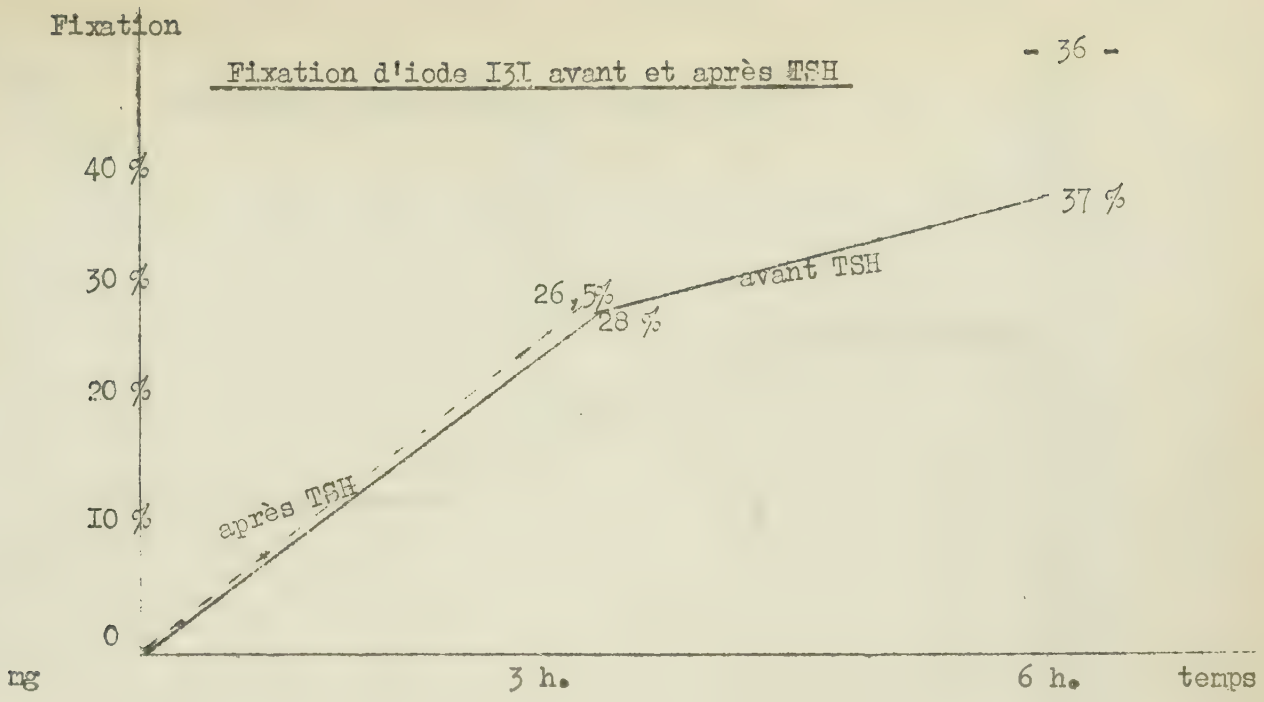


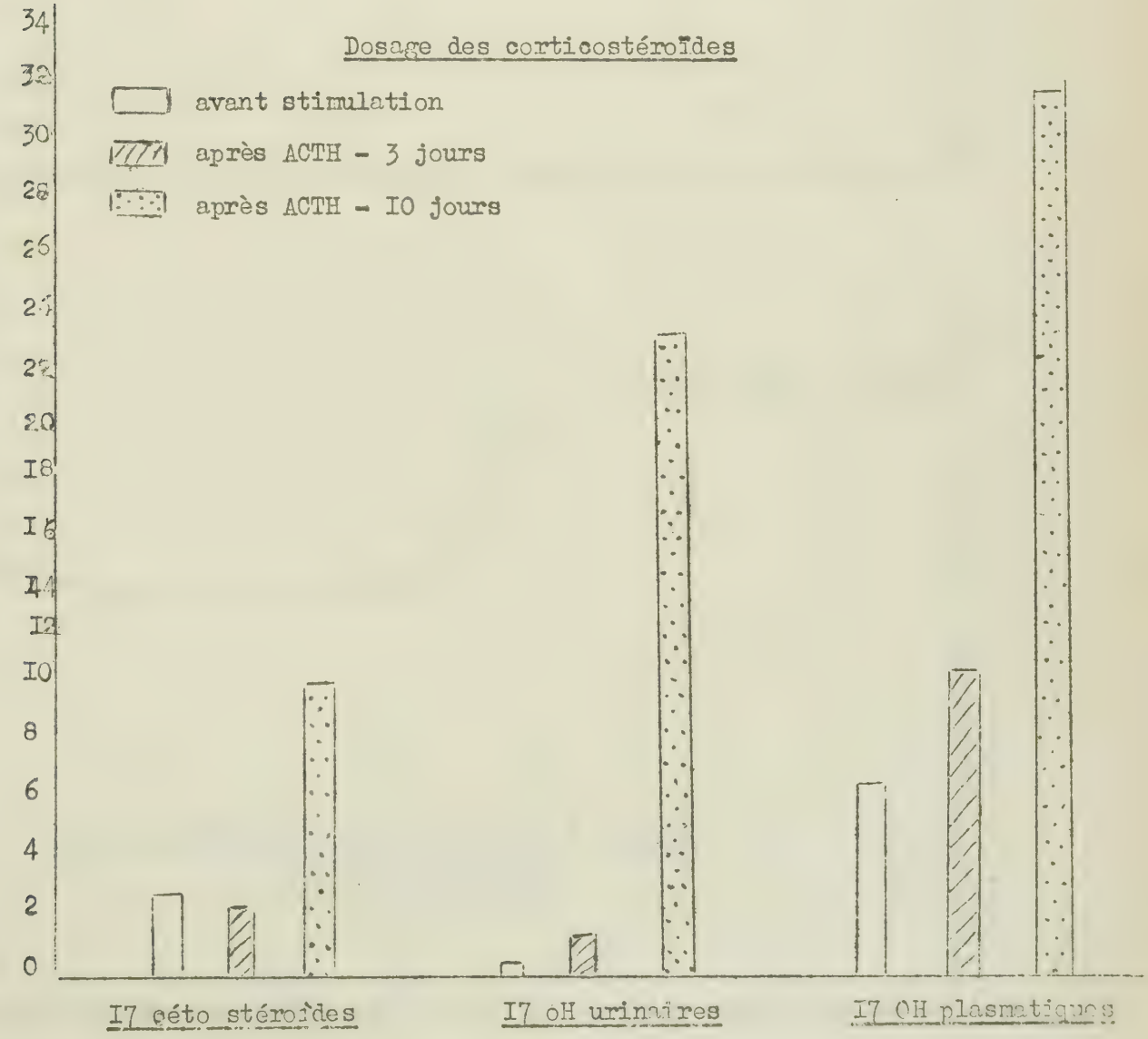
Croissance de G.V. de 11 à I5 ans, par rapport à la croissance d'un enfant normal et pourcentage du retard de croissance



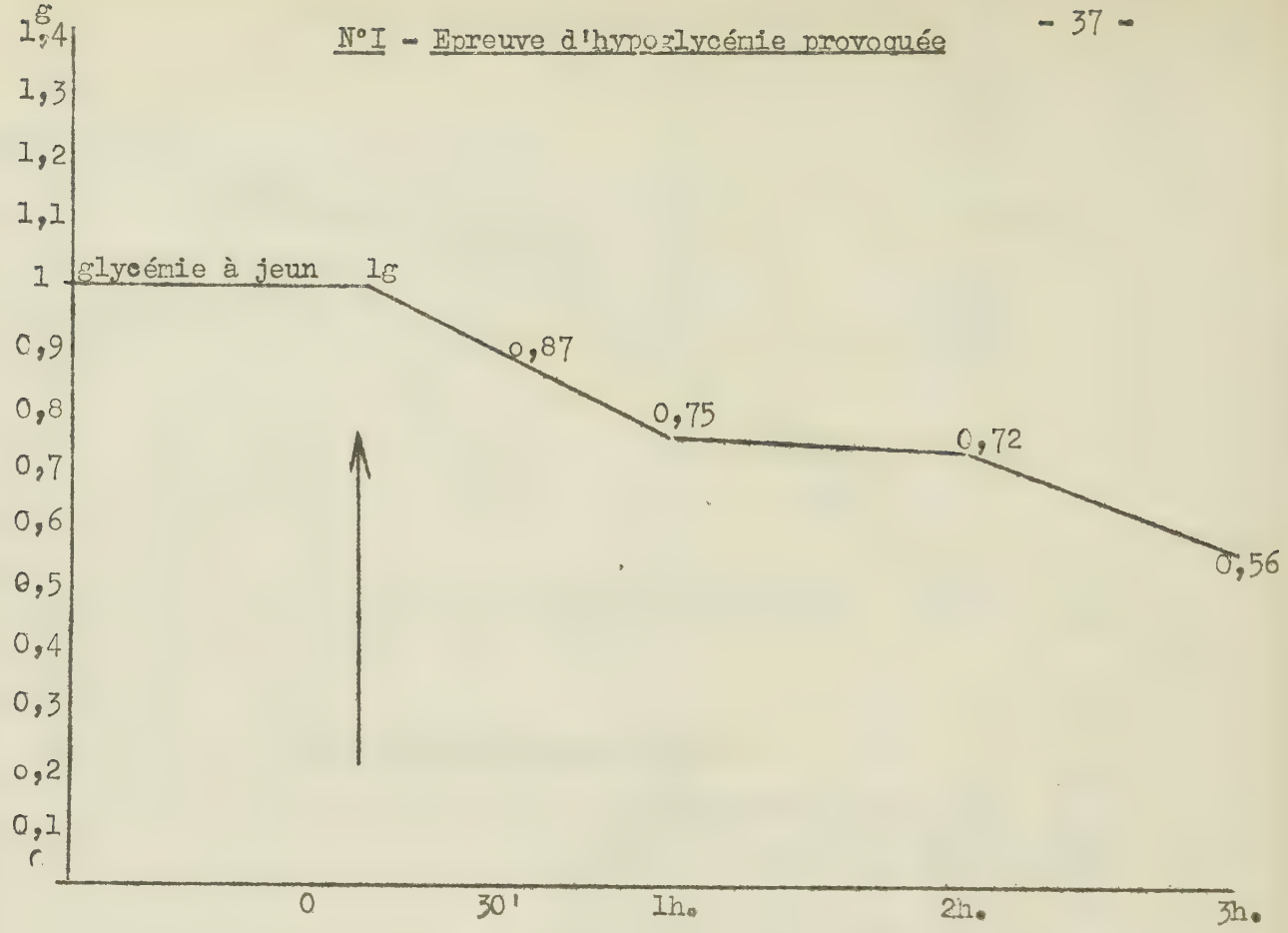
Rapport - Age chronologique - Age statural - Age osseux

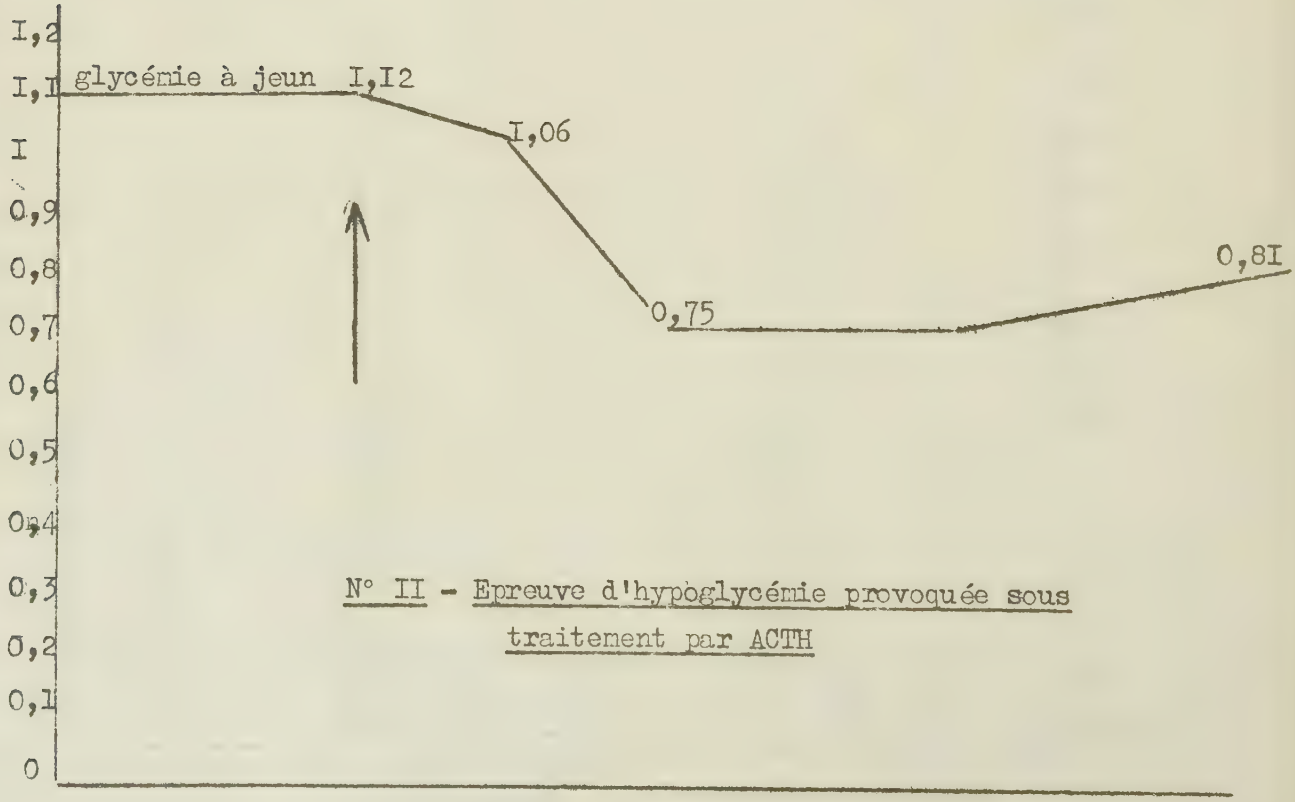
avant et après un traitement de 8 mois par l'extrait thyroïdien


Fixation
Fixation d'iode I3I avant et après TSH
40 %
30 %
20 %
I0 %
0
37 %
avant TSH
26,5%
28 %
après TSH
mg
3 h.
6 h.
temps

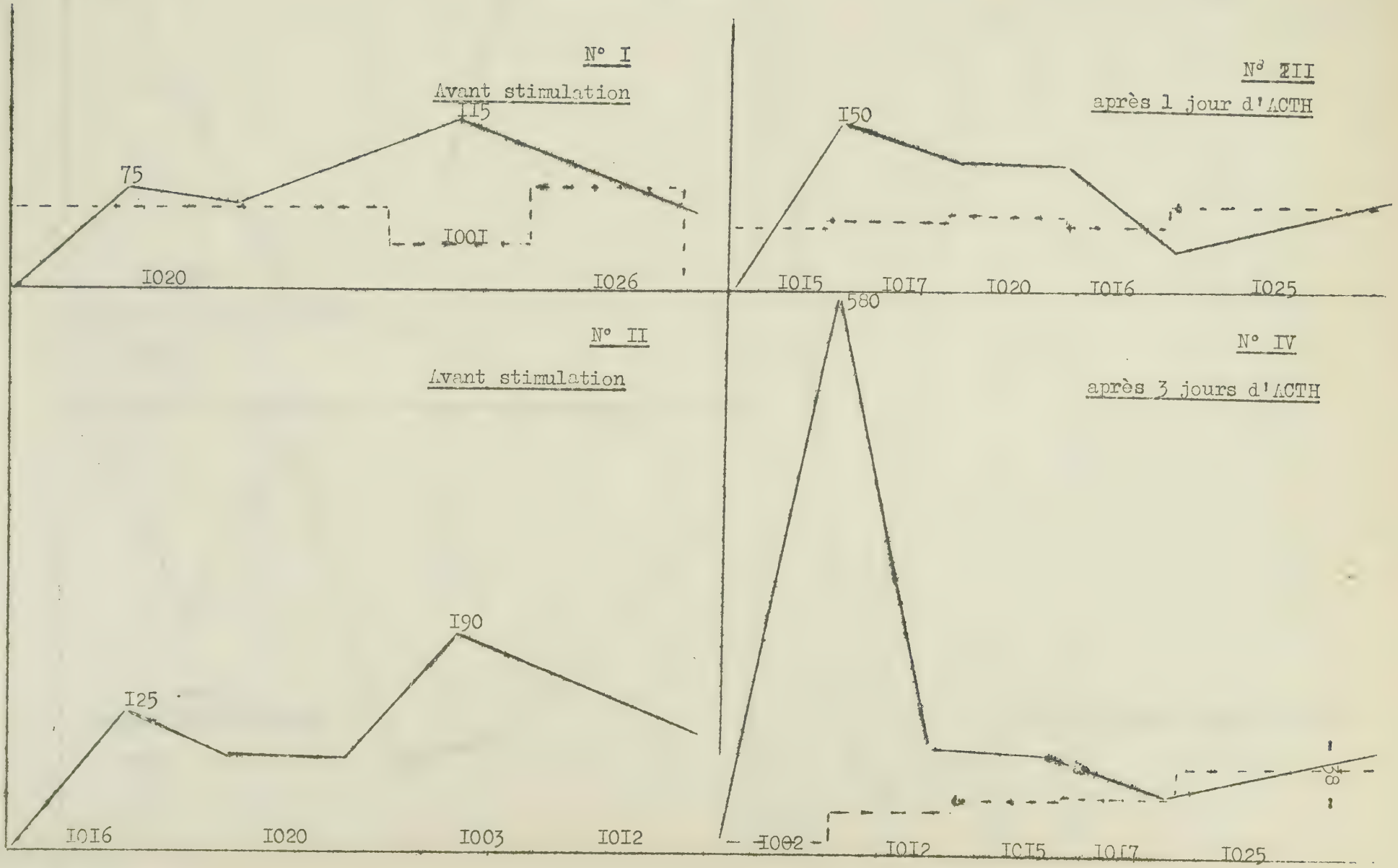

Dosage des corticostéroïdes
avant stimulation
après ACTH - 3 jours
après ACTH - I0 jours
34
30
28
26
20
I8
I6
I4
I2
I0
8
6
4
2
0
I7 céto stéroïdes
I7 oH urinaires
I7 OH plasmatiques

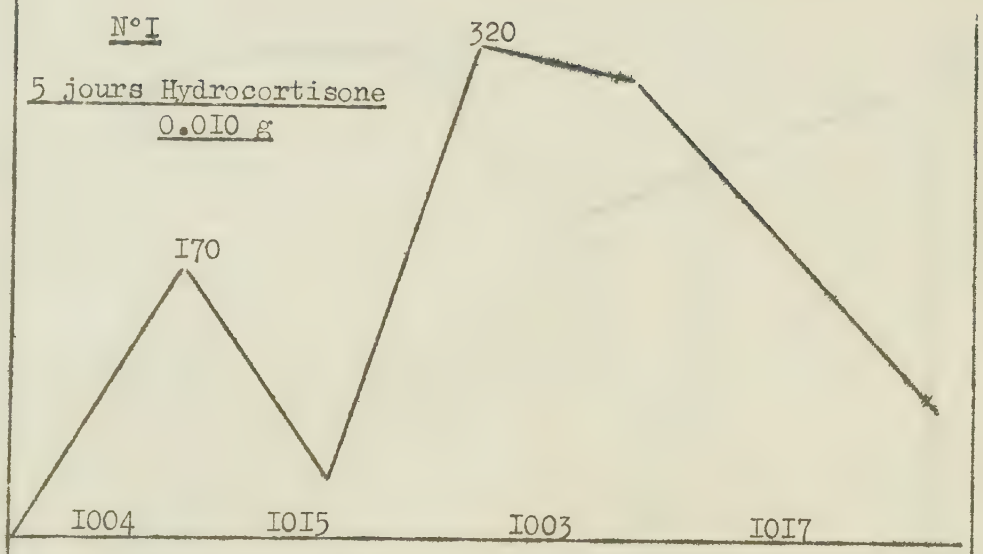
N°I - Epreuve d'hypoglycémie provoquée

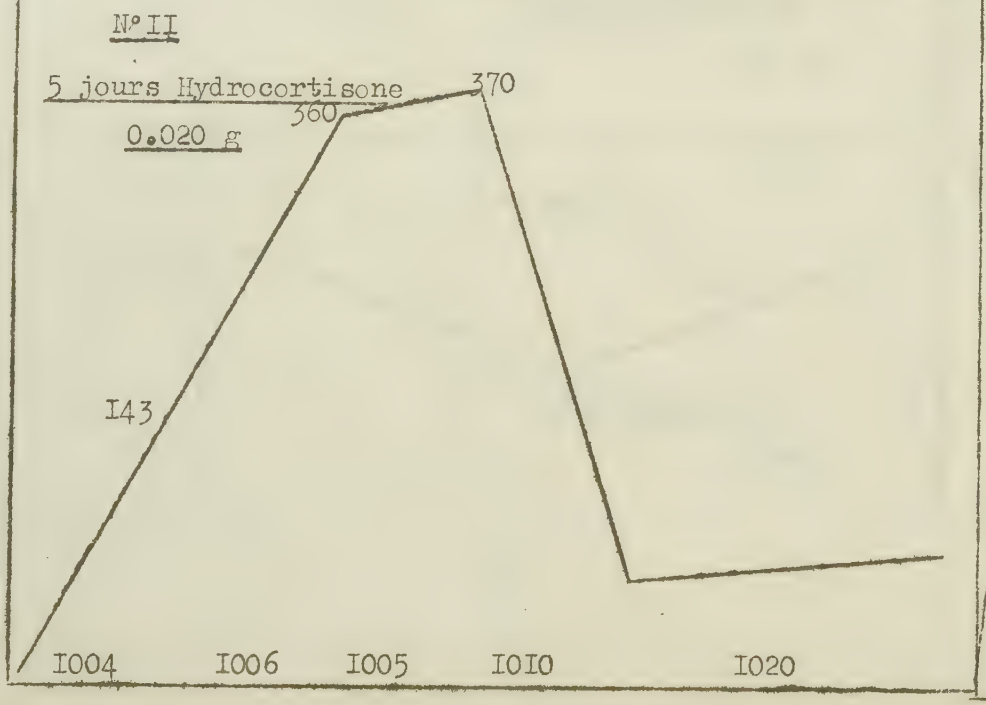


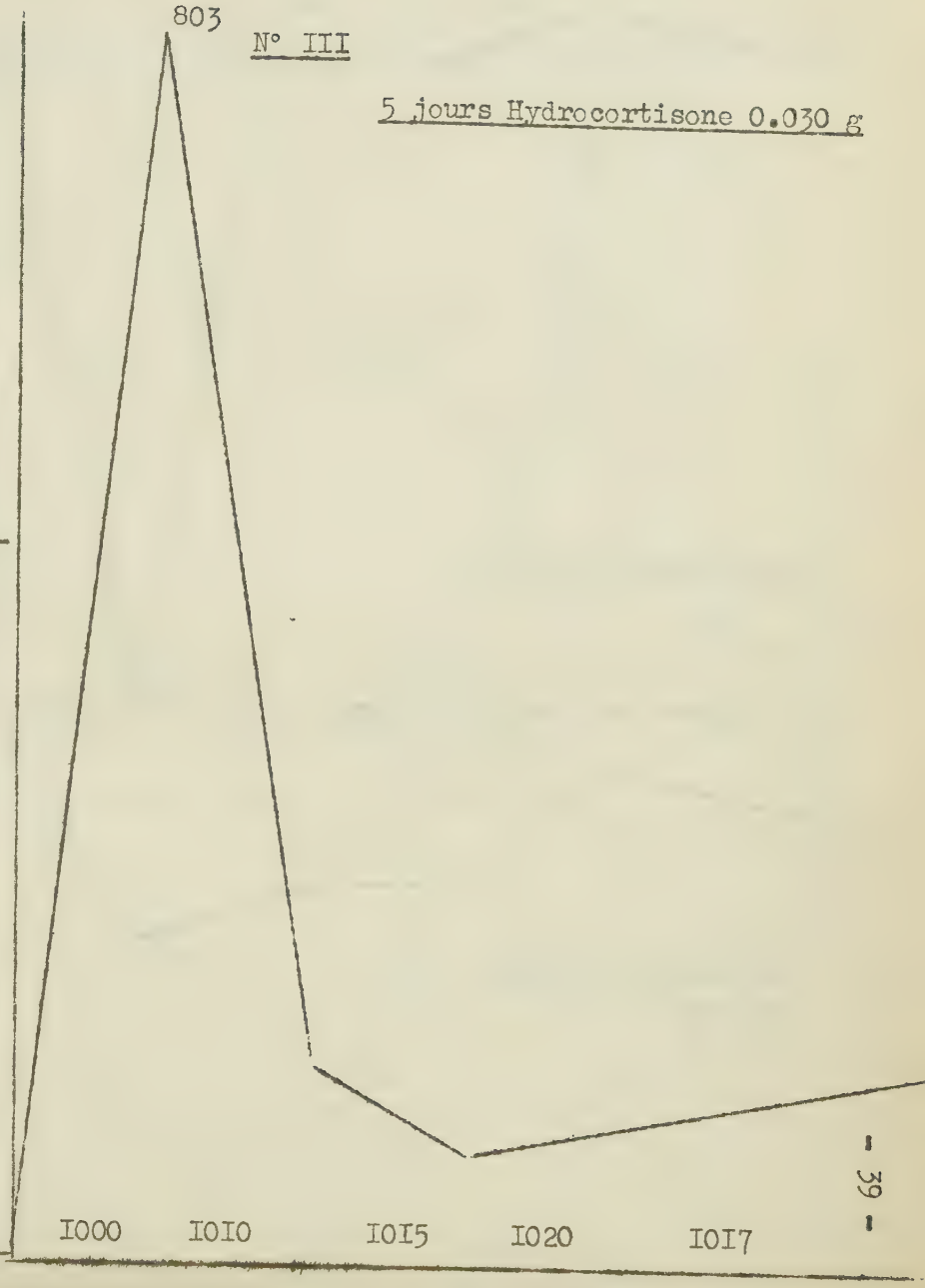


N° II - Epreuve d'hypoglycémie provoquée sous traitement par ACTH


N° I
Avant stimulation
115
75
1001
1020
1026
N° II
Avant stimulation
190
125
1016
1020
1003
1012
N° III
après 1 jour d'ACTH
150
1015
1017
1020
1016
1025
N° IV
après 3 jours d'ACTH
580
1002
1012
1015
1017
1025


N°I
5 jours Hydrocortisone
0.010 g
320
170
1004
1015
1003
1017


N°II
5 jours Hydrocortisone
0.020 g
370
360
143
1004
1006
1005
1010
1020


803
N° III
5 jours Hydrocortisone 0.030 g
1000
1010
1015
1020
1017

OBSERVATION N°4

M.B. âgée de IO ans I/2 est envoyée par le Dr. MAESTRAGGI (Marseille) pour un retard de croissance.

Antécédents personnels -

M.. est née à terme, après une grossesse et un accouchement normaux. Le poids de naissance est de 2,800 Kg - la taille 50 cm.

Sa première enfance n'est marquée d'aucun incident notable. L'enfant est nourrie au Pélargon, l'alimentation est diversifiée à partir du 6ème mois.

Le développement psycho moteur a toujours été satisfaisant - premiers mots à IO mois - marche à I4 mois - actuellement l'enfant est en classe de 7°, sa scolarité est normale.

La petite taille de l'enfant a été remarquée par les parents dès l'âge de I8 mois. Un premier traitement est entrepris, à l'âge de 5 ans (I954) à l'aide d'hormone somatotrope porcine. Puis 2 ans plus tard, deux séries de traitement par le Métandiol (1 comprimé par jour pendant 20 jours), sans aucun effet sur la croissance; celle-ci s'effectue cependant, mais sur un rythme très lent.

Un premier examen est effectué à Marseille, à l'âge de 8 ans - il met en évidence notamment :

- un retard du développement osseux
  une très petite selle turcique
  EEG, fond d'oeil, champ visuel sont normaux
- les éliminations hormonales sont normales pour l'âge

FSH inférieure à 5 unités souris	
I7 céto stéroides	I,2 mg / 24 h.
I7 OH urinaires	0,5 mg / 24 h.

Antécédents familiaux -

Le père, bien portant, mesure 1 m.70
La mère est petite : 1 m.53

M. a un frère plus jeune, normal, quoique de taille un peu médiocre : I02 cm à 5 ans.

Examen de l'enfant en Mai I960 -

L'enfant, âgée de IO ans I/2 frappe d'emblée par l'insuffisance de son développement statural; elle mesure I03 cm, et pèse I6,I50 Kg; c'est la taille d'un enfant de 5 ans
- soit un retard de croissance de 23 %.

.....

La morphologie est harmonieuse, mais nettement gynoïde, avec branches larges, épaules étroites et une surcharge graisseuse prédominant sur l'abdomen, les fesses et les cuisses.

Le crâne est un peu petit (périmètre crânien 47 cm) avec un front fuyant, témoin d'une insuffisance de développement du massif frontal, objectivé à l'examen radiologique du crâne.

La face a un aspect triangulaire, un peu veillot, avec le menton petit, le nez court et une exophtalmie bilatérale de 2 mm.

L'examen général et neurologique ne révèle aucune anomalie, si ce n'est un angiome plan sur la fesse et la face postérieure de la cuisse.

Examens complémentaires -

Hémogramme - hématies 4.500.000
Leucocytes I5.800, avec 73 % de polynucléaires dont 4% d'éosinophiles

La diurèse est normale, variant de 500 à 800 cm3. Aucune substance anormale dans les urines; le culot urinaire et le compte d'Addis sont normaux.

Ionogramme sanguin normal
calcium I00 mg - Phosphore 42 mg
phosphatases alcalines 6 u. Bodanski

Etude de la fonction thyroïdienne -

Cholestérol I,60 g ‰
Fixation d'iode radioactif à la 2° h. 2I %
à la 4° h. I6 %
à la 6° h. I9 %

l'épreuve est répétée après administration de TSH, montrant une amélioration notable de la fixation - à la 2° h. 22 %
à la 4° h. 40 %
à la 6° h. 40 %

Etude de la fonction surrénale -

I7 céto stéroides I,6 mg / 24 h.
I7 OH. urinaires I,2 mg / 24 h.

Epreuve d'hypoglycémie provoquée
glycémie à jeun : 0,37
éosnophiles : 58

après injection de 2 u. d'insuline (30 ' 0,25 / 1 H. 0,25 / 2 H. 0,I8 / 3 H. 0,30

éosnophiles : 50

.....

On pratique alors une épreuve de stimulation du cortex surrénal en injectant 5 jours de suite 25 mg d'ACTH.

- les éliminations urinaires des corticostéroides s'élèvent légèrement I7 céto stéroides 2,9 mg
  I7 OH 4,8
- les troubles de la glycorégulation, surtout, se corrigent.
  glycémie à jeun 0,88 (éosinophiles 20)
  on injecte 1 u. d'insuline 30' après I,70
  1 h. 0,82
  2 h. 0,56
  3 h. 0,75
  éosinophiles : 8

Etude du métabolisme de l'eau par l'épreuve de Volhard -

eau ingérée 320 cm3
élimination en 4 h. 480 cm3
diurèse des 24 h. 760 cm3
densité minimum I004

l'absence paradoxale et inhabituelle d'opsiurie fait supposer une insuffisance post hypophysaire associée à l'insuffisance de sécrétion d'ACTH et la compensant.

Pour démasquer celle-ci on répète l'épreuve de Volhard après injection de I0 u. de post hypophyse

eau ingérée 450 cm3
élimination en 4 h. 450 cm3
diurèse totale 765 cm3

Résultat surprenant, la courbe de la diurèse reste identique et absolument superposable à la 1ère, la densité urinaire qui devrait s'élever considérablement après injection de post hypophyse reste au contraire dans l'ensemble inférieure à la densité moyenne au cours de la première épreuve.

Etude de l'âge osseux -

Le retard de la croissance osseuse est d'environ 40 mois soit un âge osseux de 7 ans I/2, situé entre l'âge réel et l'âge statural.

EN CONCLUSION, nous avons observé chez une petite fille de I0 ans I/2 un retard de croissance de 23 % associé à :

- une morphologie harmonieuse
- un retard osseux dans la proportion AC > AO > AS
- une insuffisance thyroïdienne légère
  avec cholestérol normal et fixation d'iode I3I basse mais corrigée par TSH.

.....

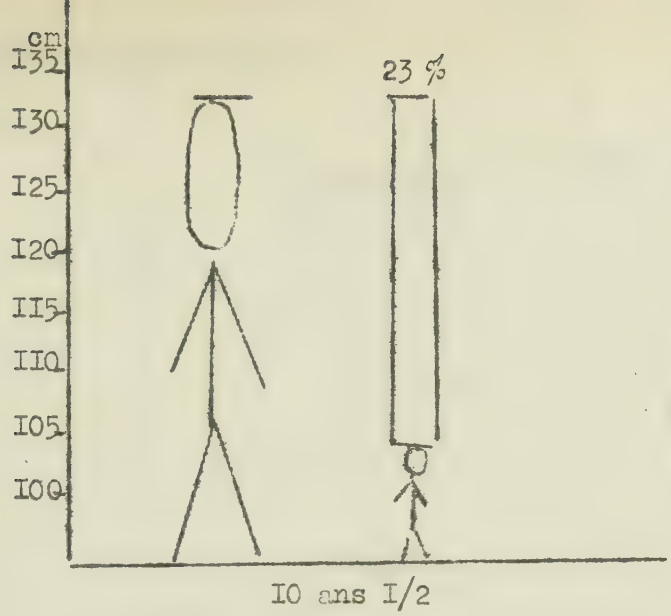
- une insuffisance surrénale portant essentiellement sur la glycorégulation avec une glycémie très basse en permanence et une épreuve d'hypophycémie provoquée très perturbée avec mauvaise réponse des éosinophiles, alors que le taux d'élimination urinaire des corticostéroides reste dans les limites de la normale et que le métabolisme de l'eau est normal.

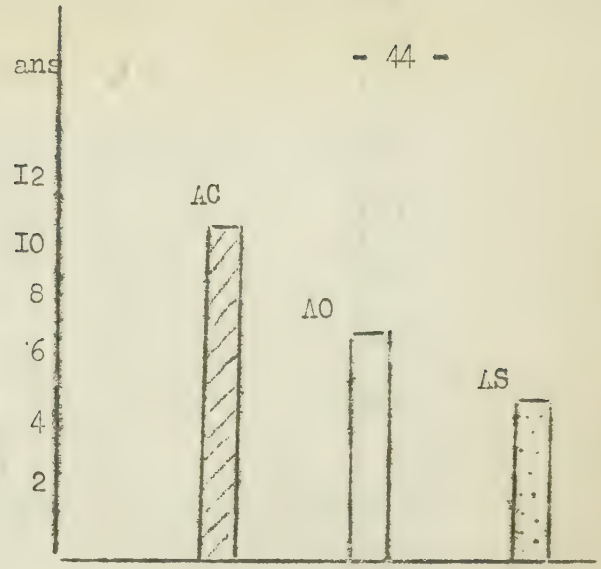
  Cependant la surrénale répond à la stimulation de l'hormone corticotrope: les troubles de la glycorégulation se corrigent et les éliminations hormonales s'élèvent.

- une anomalie flagrante de la selle turcique, dont le développement est nettement inférieur à la normale.

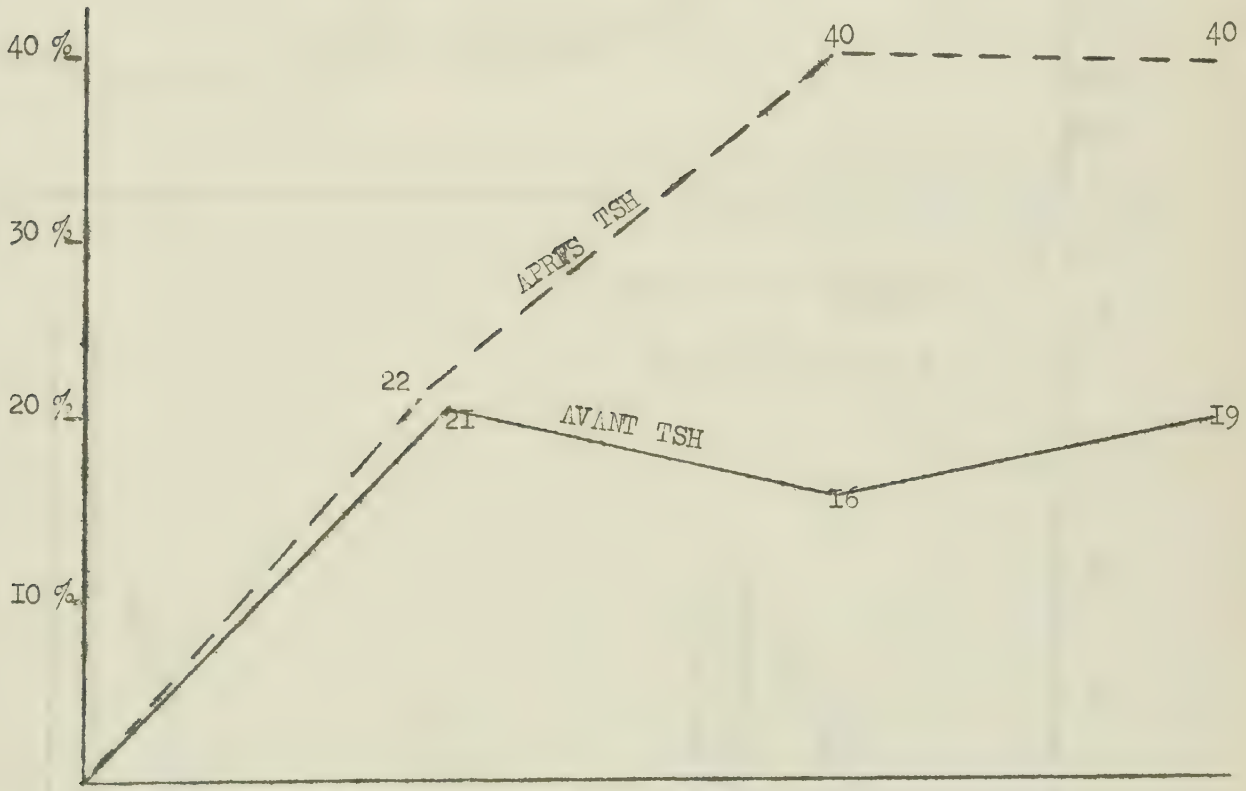
Chez cette enfant nous avons pratiqué pour la première fois une épreuve de stimulation surrénale par blocage hypophysaire à l'aide du SU. 4885. Voici les résultats obtenus par dosage de la déhydroépiandrostérone.

- avant traitement : moins de 150 y / 24 h
- pendant le traitement: 0,80 mg / 24 h.
- après le traitement : 0,70 mg / 24 h.



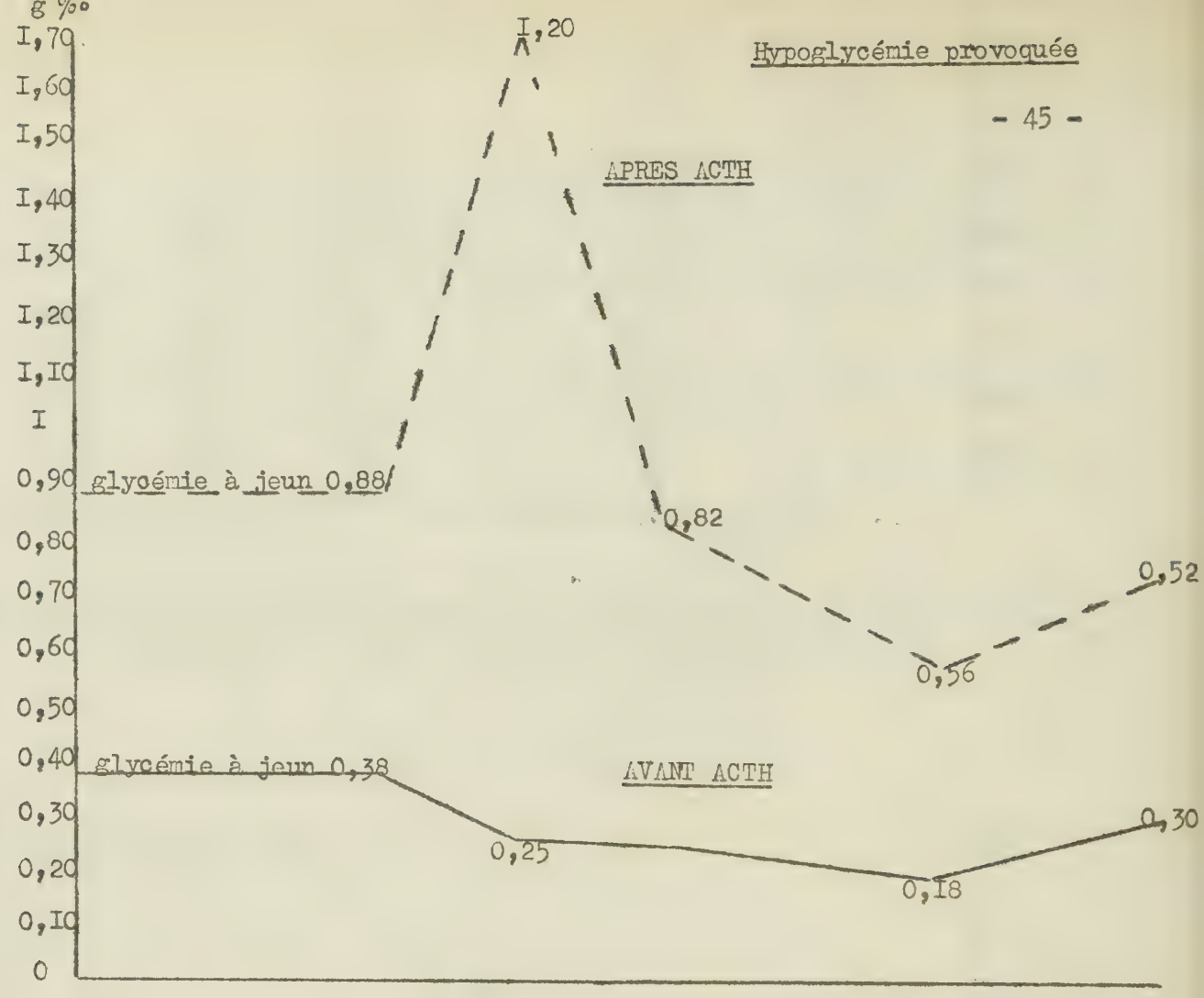


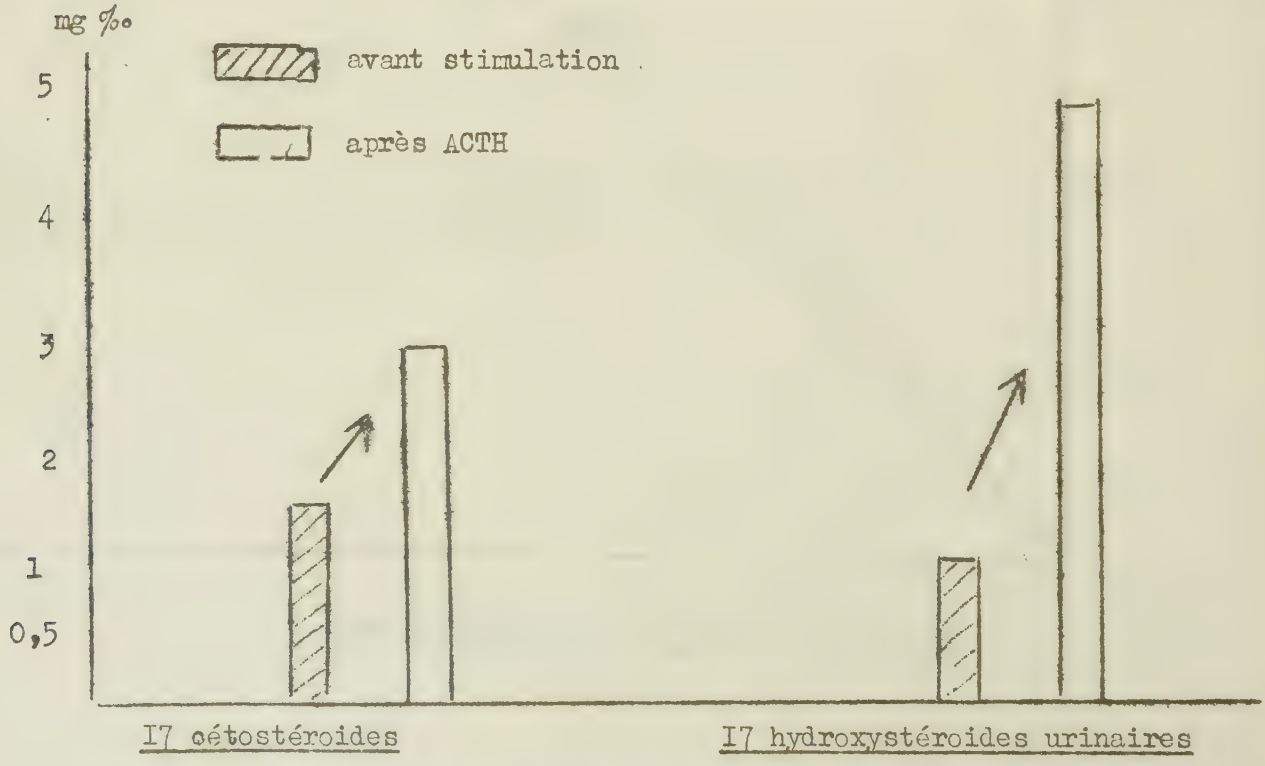
Croissance de M.B. par rapport à celle d'un enfant normal et courbe du rapport des âges Chronologique, osseux et statural -



Fixation d'iode I3I avant et après TSH.

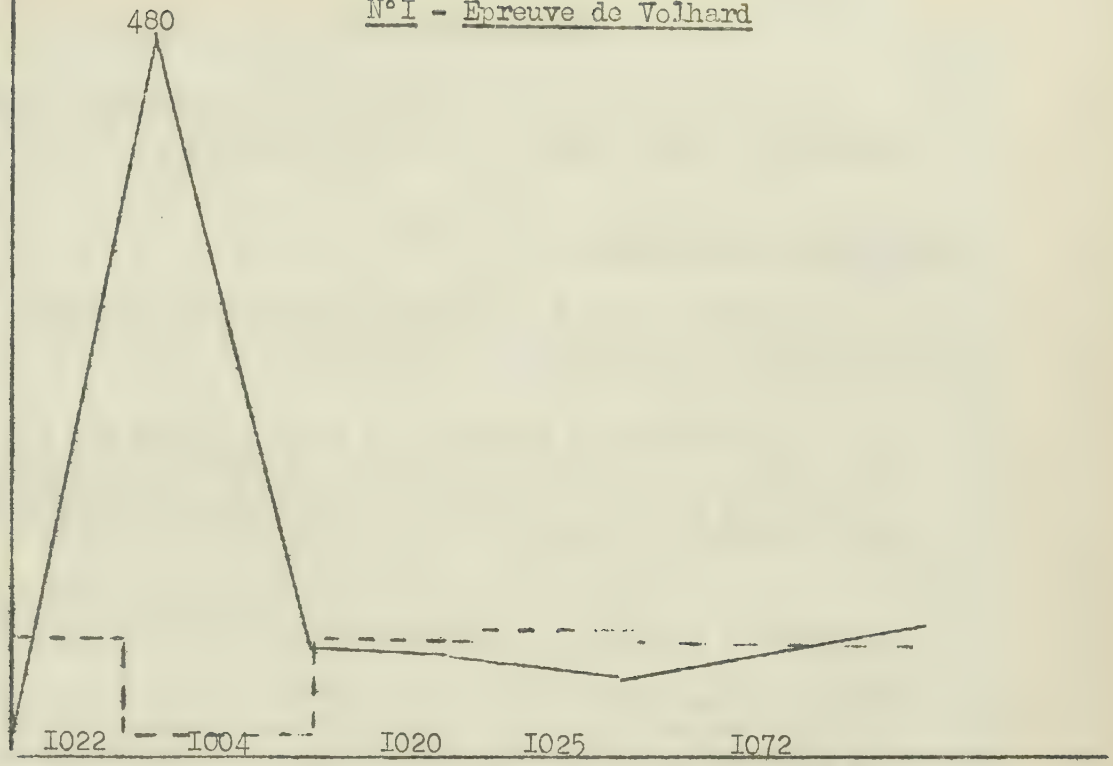
Hypoglycémie provoquée





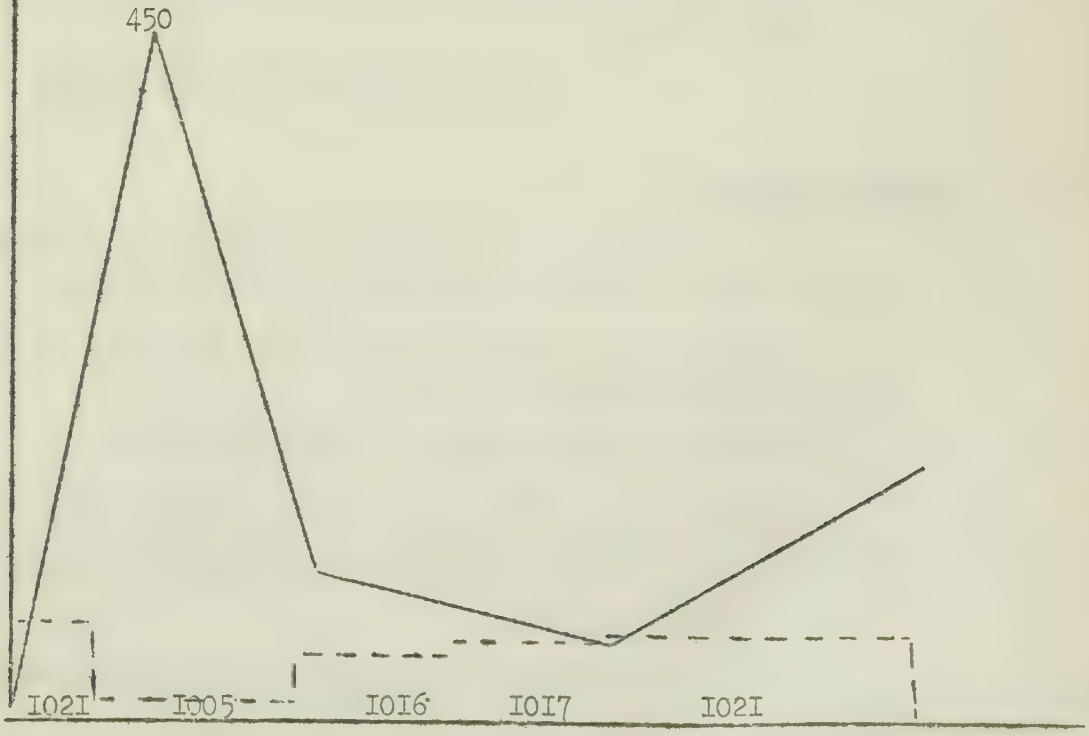
Eliminations urinaires des corticostéroides avant et après stimulation par ACTH

N°I - Epreuve de Volhard



N° II - Epreuve de Volhard

après injection de posthypophyse



OBSERVATION N° 5

J.J.G. né le 9.4.I952, est envoyé aux Enfants Malades (Service du Professeur ROYER) pour un retard de croissance.

Antécédents personnels -

L'enfant est né à terme, aux suites d'une grossesse normale. L'accouchement a duré 24 h. et s'est effectué par le siège - l'enfant pèse 3,600 Kg et mesure 50 cm.

Le développement somatique et psycho moteur est bon jusqu'à l'âge de I8 mois - 2 ans (marche à I3 mois - premières phrases à I8 mois); d'après les parents la croissance est même rapide pendant les deux premières années, mais nous n'avons aucun chiffre précis.

Après la seconde année, la croissance se ralentit de plus en plus et l'enfant prend du retard sur les enfants de son âge.

Première mensuration précise à l'âge de 5 ans I/2 = 99 cm,
soit un retard de 6,5 %, cependant il est bien portant, sa scolarité est normale; aucun incident pathologique en dehors des maladies infectieuses banales (rougeole -oreillons).

Antécédents familiaux -

Le père mesure I74 cm; tous les membres de sa famille sont grands. La mère, I60 cm, est porteuse d'un goître. Jean-Jacques a deux soeurs aînées
- l'une a I2 ans, mesure I53 cm, est réglée
- l'autre mesure I33 cm pour I0 ans.

Examen clinique -

J.J. a 7 ans, pèse I7 Kgs, mesure I03 cm, en I8 mois il n'a grandi que de 4 cm, le retard de croissance atteint II,5 %.

La morphologie est harmonieuse; J.J. ressemble en tous points à un enfant normal de 4 ou 5 ans.

L'examen clinique ne révèle aucune anomalie.

L'auscultation cardiaque est normale; il n'existe aucun trouble rénal, ni polyurie ni polydipsie. La température est normale ainsi que les urines. Aucun signe clinique d'insuffisance endocrinienne - pas de troubles neurologiques.

Les organes génitaux sont normaux pour cet âge mais les testicules paraissent petits (volume d'un haricot)

.....

Examens biologiques :

urée 0.35
cholestérol 2.70

Fonction tyroïdienne -

Fixation d'iode radioactif assez basse 2° h. 9 %
4° h. 9 %
6° h. I7 %

le test de stimulation par TSH est négatif :
la fixation, bien qu'un peu plus rapide, reste basse.
à la 2° h. I3 %
à la 4° h. II %
à la 6° h. 8 %.

Fonction surrénale -

I7 céto stéroides I,8 mg / 24 h.
I7 OH 0.58
créatinine urinaire 0.39

la glycémie est basse en permanence - à jeun : 0.63 ‰

- Epreuve d'hypoglycémie provoquée

on injecte 2 u. d'insuline 30' après 0.3I
1 h. 0.38
2 h. 0.50
3 h. 0.50

la chute de la glycémie est assez marquée et la remontée un peu insuffisante.

- Numération des éosinophiles

avant l'épreuve 94 - après 22

la bonne réaction des éosinophiles sanguins contraste avec la chute prolongée de la glycémie.

- Epreuve de surcharge hydrique

l'enfant absorbe 340 cm3 d'eau à 8 h. du matin
pendant les 4 premières heures il élimine 50 cm3
soit le débit moyen horaire de I2,5 cm3, le plus bas que nous ayons observé dans cette série de malades.
la densité urinaire ne s'abaisse pas en dessous de I0I6.
l'oligurie est aussi manifeste que cette opsiurie = en 24 h.
la diurèse est de 334 cm3, inférieure au volume d'eau ingérée.

Epreuve de stimulation du cortex surrénal par ACTH

Les épreuves du fonctionnement surrénal sont répétées après administration de I0 mg d'ACTH par jour et pendant 3 jours

.....

I7 céto stéroides 2,8 mg
I7 OH urinaires 9 mg
créatinine 0,28

- Epreuve d'hypoglycémie post insulinique

glycémie à jeun 1 g. (éosinophiles I4)
on injecte 2 u. d'insuline 30' après 0,88
1 h. 0,75
2 h. 0,38
3 h. 0,75
4 h. 0,88
(éosinophiles 6)

la glycémie a atteint un chiffre normal.

La chute post insulinique se répare efficacement quoique de façon encore un peu lente.

- Epreuve de Volhard

volume d'eau absorbée 340 cm3
diurèse des 4 premières h. 334 cm3
diurèse totale 484 cm3
dilution maximum I002

L'administration d'hormone corticotrope normalisé donc toutes les épreuves, témoignant de la bonne réponse du cortex surrénal à la stimulation hypophysaire exogène.

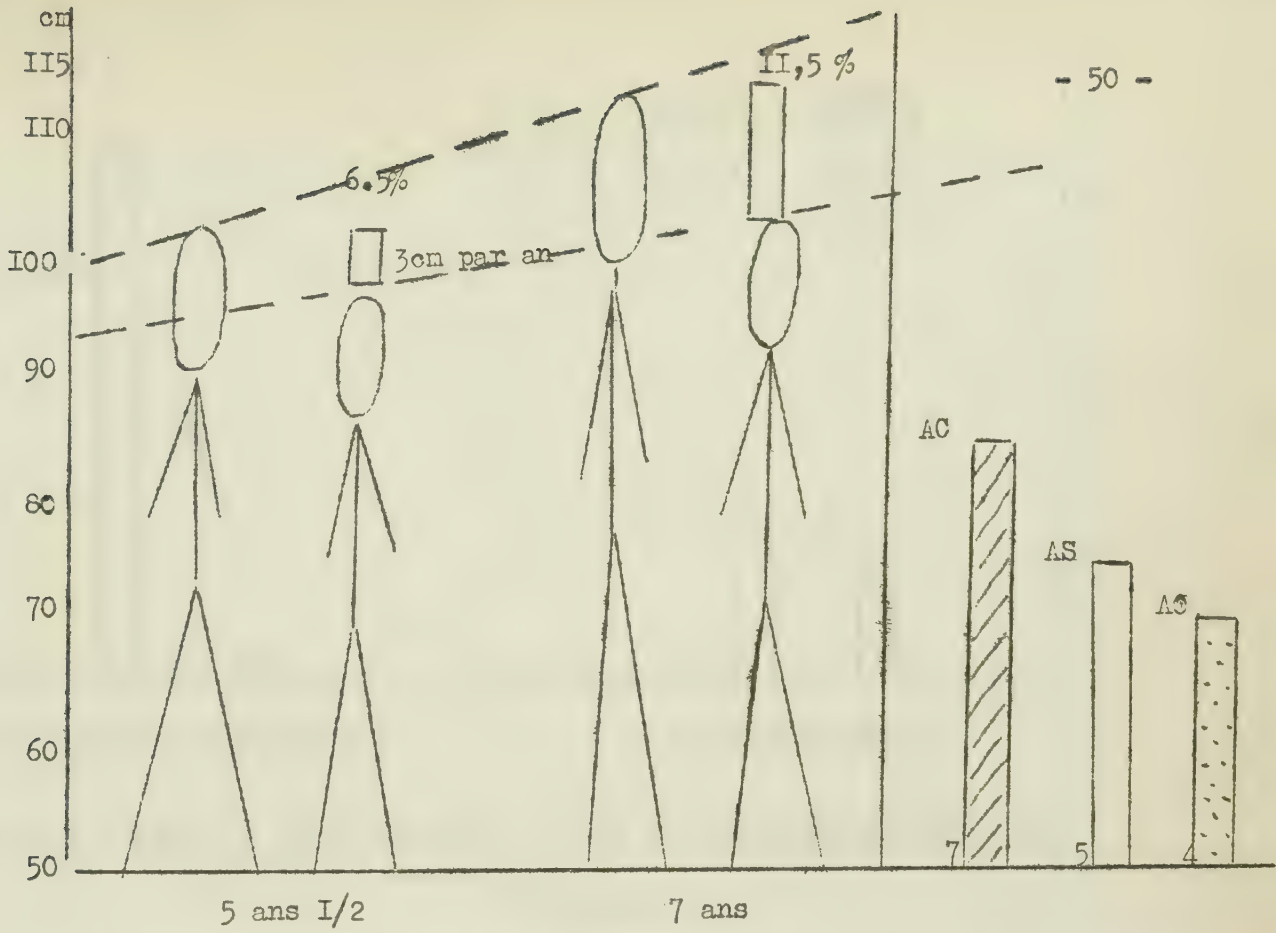
L'âge osseux est évalué à 4 ans.

d'autre part il existe un retard dentaire a peu près égal : aucune incisive temporaire n'est encore tombée, et la dent de 6 ans n'est pas en place.

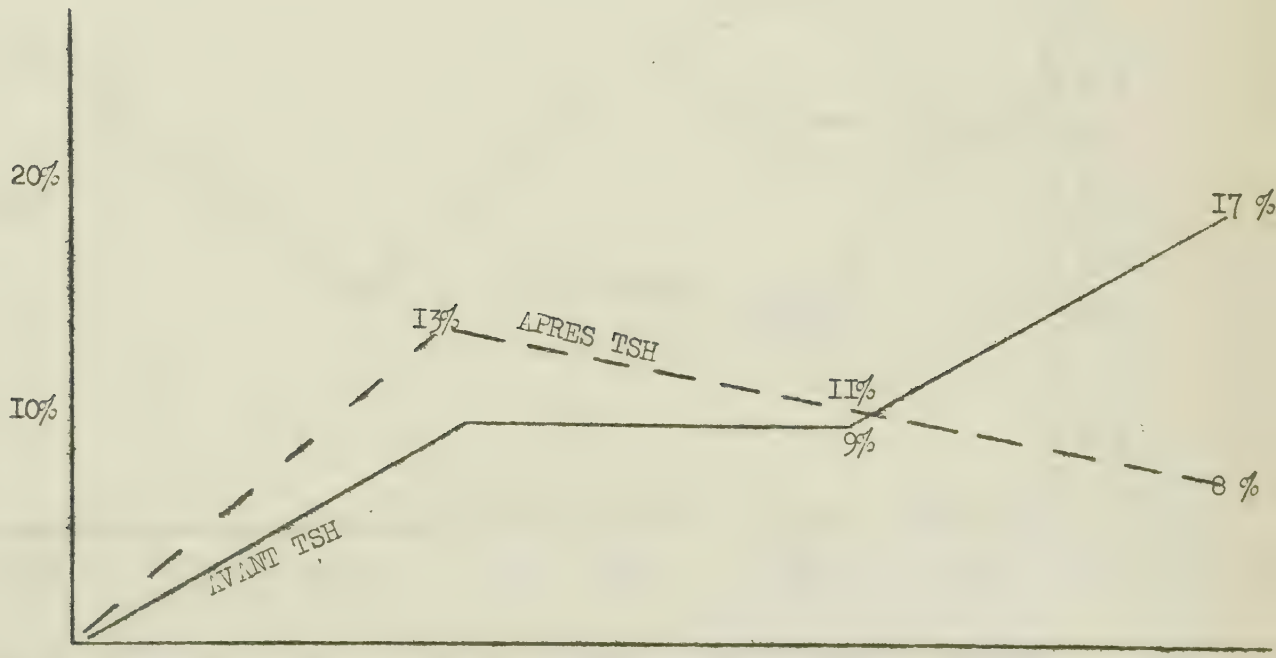
La radiographie du crâne est normale
La selle turcique est de dimensions normales, sans calcifications visibles.

CONCLUSION -

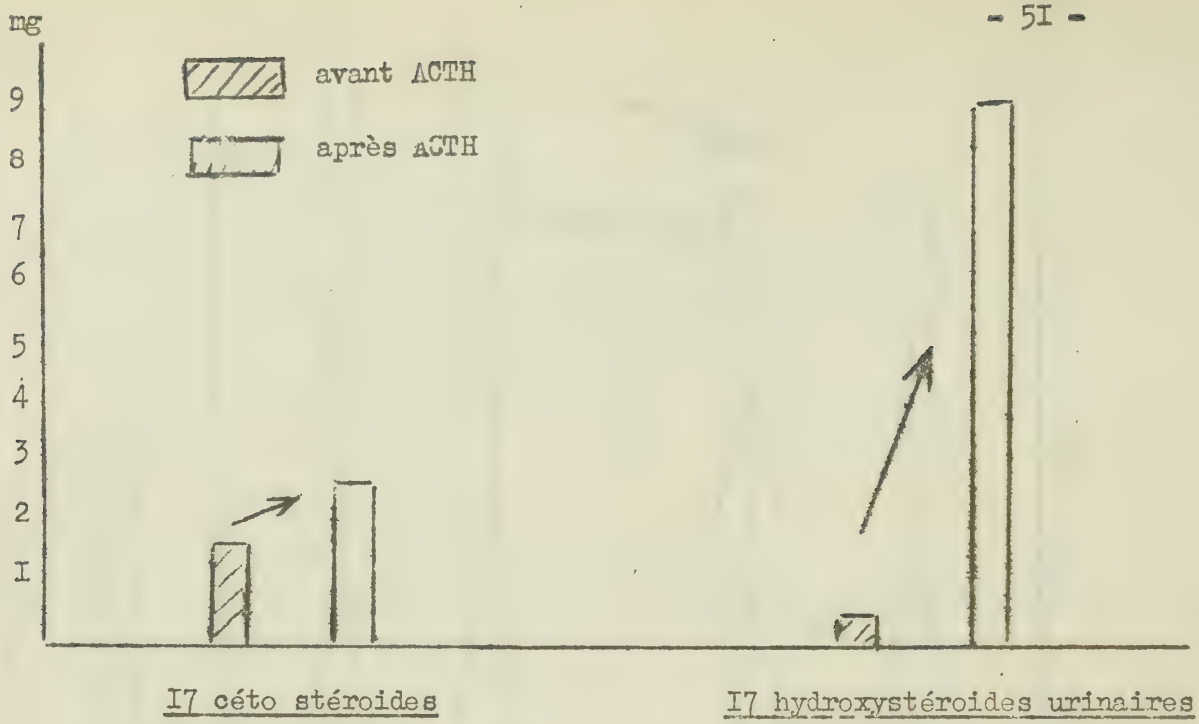
Nous avons observé un nanisme harmonieux, idiopathique, chez un garçon de 7 ans, avec
- un retard osseux tel que l'âge osseux est inférieur à l'âge statural,
- une légère hypotrophie gonadique
- une insuffisance endocrinienne mixte associant une hypothyroidie, d'apparence peu sensible à la stimulation exogène thyréotrope, et une insuffisance surrénale corrigée par l'ACTH
- un syndrome d'oligurie avec opsiurie et hyperconcentration urinaire, sans oligodipsie manifeste; ce syndrome est parfaitement corrigé par administration d'hormone corticotrope.



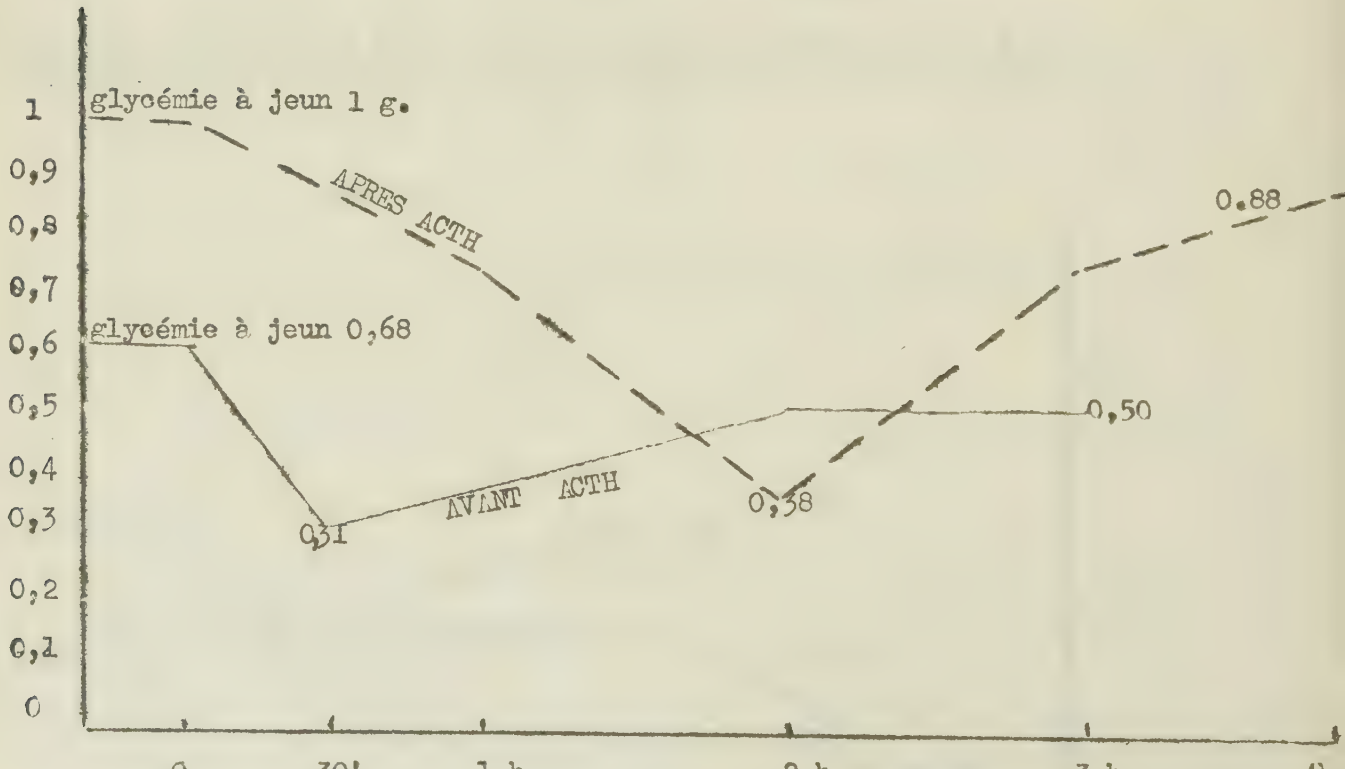
(à gauche) Croissance de J.J.G. par rapport à celle d'un enfant normal, et (à droite) rapport des âges chronologique, statural, osseux



Fixation d'iode I31 —— avant stimulation par TSH
_ _ _ après test à TSH.

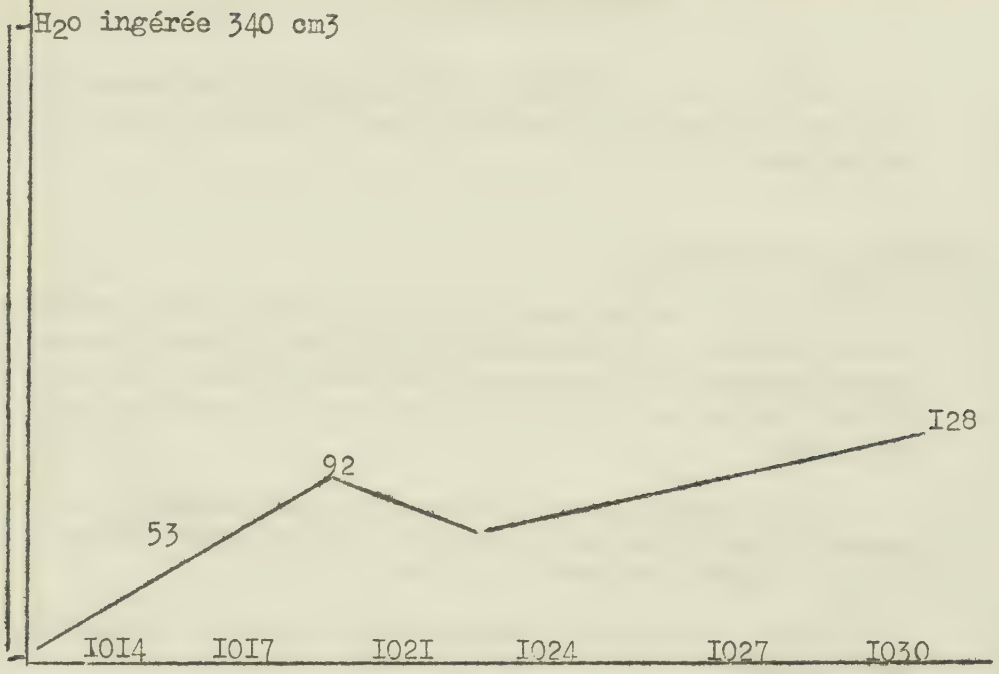


Eliminations urinaires des corticostéroides avant et après stimulation par ACTH



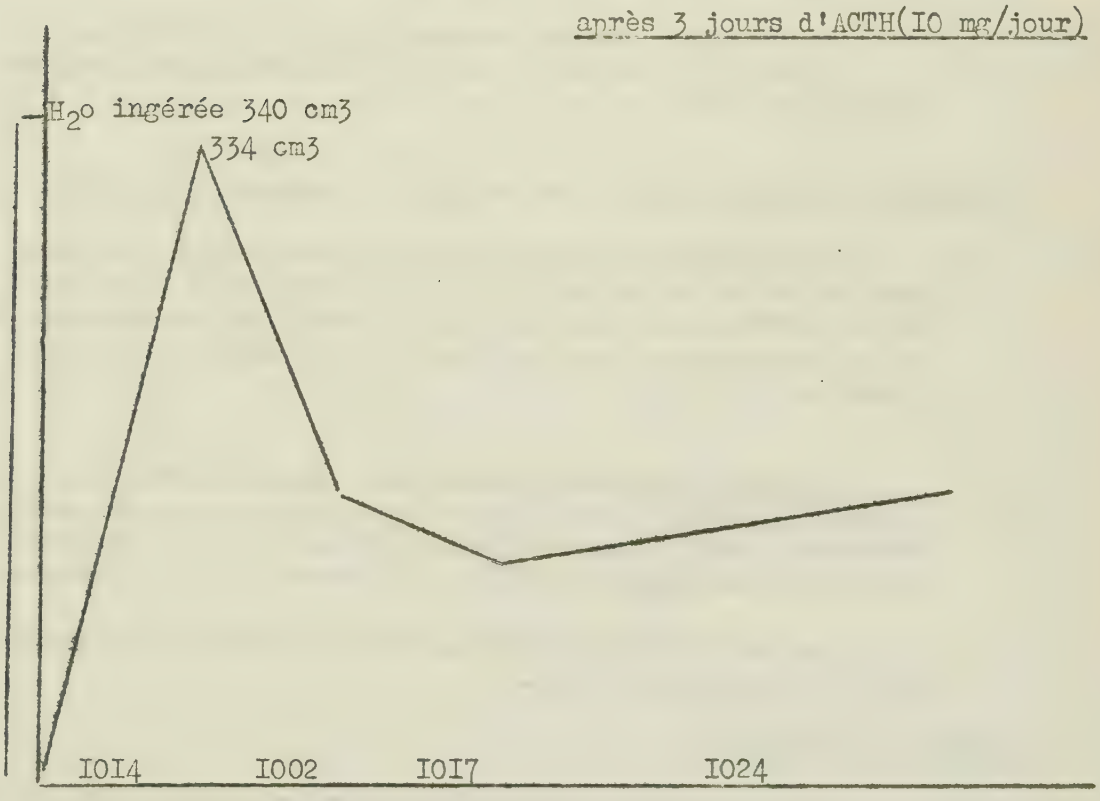
Epreuve d'hypoglycémie provoquée avant et après traitement par ACTH

N° I - Epreuve de Volhard



N° II - Epreuve de Volhard

après 3 jours d'ACTH(I0 mg/jour)



OBSERVATION N° 6

R.P. né le I9.I2.I952, est adressé au Professeur ROYER, à l'âge de 2 ans I/2 par le médecin traitant (Issoudun) pour un retard de croissance.

Antécédents personnels -

L'enfant est né sans incident au terme d'une grossesse normale. Il est d'aspect squelettique, pèse I500 g.; ses téguments sont anormalement rouges et le demeurent plusieurs jours. Le cri n'est pas immédiat; l'enfant est né "étonné" et doit être réanimé pendant quelques instants.

La première année s'est écoulée sans incident notable; le développement sycho moteur est normal: il tient assis à 6 mois - marche à I8 mois - premiers mots à 1 an -

Mais la croissance staturale ainsi que la prise de poids sont très lentes.

Antécédents familiaux -

Le père bien portant mesure I70 cm, la mère I59.
R. est le 5° enfant de la fratrie; les quatre premiers sont tous de taille normale et en bonne santé.

Examen de l'enfant - à son entrée dans le service (9.I.I955)

R. est âgé de 2 ans 9 mois; il mesure 0,75 m et pèse 7,70 Kg soit un retard statural de I4 %, il reste énurétique avec une polyurie non chiffrée, sans polydipsie. L'appetit est capricieux; le sommeil et le comportement sont normaux mais il existe un certain retard du langage.

La morphologie est harmonieuse, mais le crâne est gros, aplati (périmètre crânien 49 cm) avec des bosses temporales saillantes; il contraste avec le massif facial qui est petit, en particulier le menton et le maxillaire inférieur, il existe un léger rétrognathisme.

Les extrémités sont fines, un peu frêles; les oreilles, malformées sont fixées jusqu'en bas.

Examen biologiques -

urée sanguine 0.42 (mais nous verrons plus loin qu'il existe un syndrome d'oligurie -opsiurie)
calcium I00 mg - Phosphore 53 mg

.....

phosphatases alcalines 9 u. Bodanski
Protidémie 67 g ‰

Urines : le culot urinaire est normal
il n'y a ni sucre, ni albumine

Hémogramme - hématies 4.370.000
globules blancs I2.000

Test de Thorn - positif
nombre d'éosinophiles avant l'épreuve I3I0 / mm3
après injection d'ACTH 440
cholestérol I,50 g ‰

-Epreuve d'hypoglycémie provoquée

glycémie à jeun 0,77
on injecte 1 U. d'insuline - 30' après : 9,92
1 h. après : un malaise
oblige à arrêter l'épreuve.

La numération des éosinophiles pendant l'épreuve montre également une mauvaise adaptation du cortex surrénal au stress hypoglycémique
avant l'épreuve : I835 - après : I720.

- L'Epreuve de Volhard montre que le métabolisme de l'eau est perturbé, il existe un syndrome de rétention hydrique sans oligurie, mais avec opsiurie manifeste

eau ingérée I50 cm3
élimination en 4 h. 52 cm3 soit un débit moyen horaire de I3 cm3
diurèse totale I73 cm3

la densité urinaire s'abaisse jusqu'à I002, mais dans l'ensemble des échantillons, elle reste élevée autour de I030.

EN CONCLUSION, il s'agit d'un enfant de 2 ans I/2,
- d'un poids de naissance anormalement bas
- ayant un retard de croissance de I4 %, associé essentiellement à
  : une morphologie harmonieuse
  : un retard de l'âge osseux considérable puisqu'il n'existe que 2 points d'ossification au poignet
  : un fonctionnement thyroïdien normal
  cholestérol I,50 g
  fixation d'iode radioactif à la 6° h. : 25 %
  à la 24° h. : 44 %
  : une insuffisance corticosurrénale manifestée essentiellement par une grande sensibilité à l'insuline, une glycémie un peu basse en permanence, mais un test de Thorn positif, qui élimine l'insuffisance surrénale primitive.
  : un syndrome d'oligurie - opsiurie.

.....

L'enfant étant considéré alors comme atteint d'un nanisme hypophysaire, l'hypothèse d'une étiologie tumorale est envisagée: mais aucun signe de tumeur de la région sellaire n'est retrouvé. Radiographies du crâne, électro-encéphalogramme, fond d'oeil sont normaux.

on institue donc le traitement suivant :
- 0.05 g d'extrait thyroïdien par jour
- 25 mg de cortisone, remplacés ultérieurement par 5 mg de cortancyl
- régime riche en viande - normal en sel.

Le 9.3.1957, nous apprenons le décès de l'enfant, survenu à l'âge de 4 ans, dans sa famille.

Une enquête nous apprend que depuis 6 mois l'enfant souffrait :
- de malaises survenant le matin au réveil, avec secousses convulsives, regard fixe, d'une durée de quelques minutes
- de céphalées en éclair, intermittentes,
- de vomissements, qui ont été sanglants au cours d'une crise.

le 24.I.1957, l'enfant est trouvé le matin dans un état de coma, avec convulsions à répétition - le décès survient après midi.

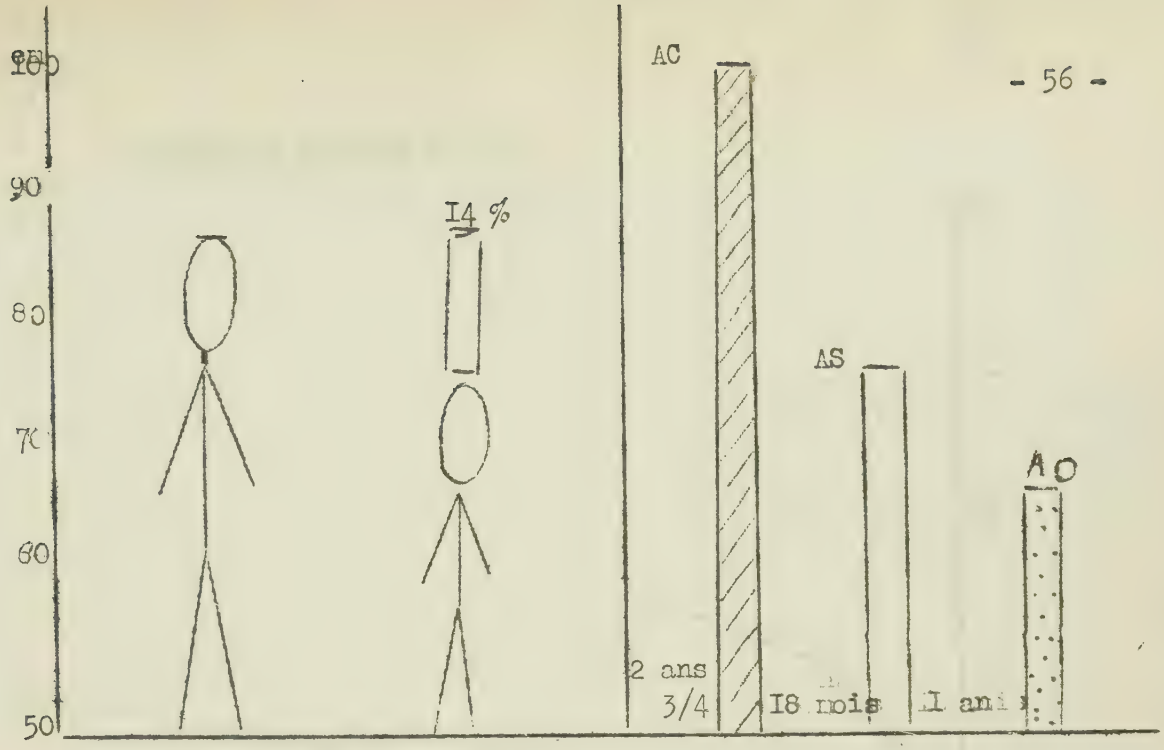
- 2 hypothèses peuvent être envisagées pour expliquer l'issue fatale:
  - un accident d'hypoglycémie grave, assez peu vraisemblable puisque l'enfant recevait chaque jour 5 mg de cortancyl,
  - un crâniopharyngiome, dont le développement serait passé inaperçu deux ans auparavant.

N.B. - l'épreuve de Volhard et l'épreuve d'hypoglycémie ont été refaites pendant le traitement cortisonique avec les résultats suivant (voir courbes)

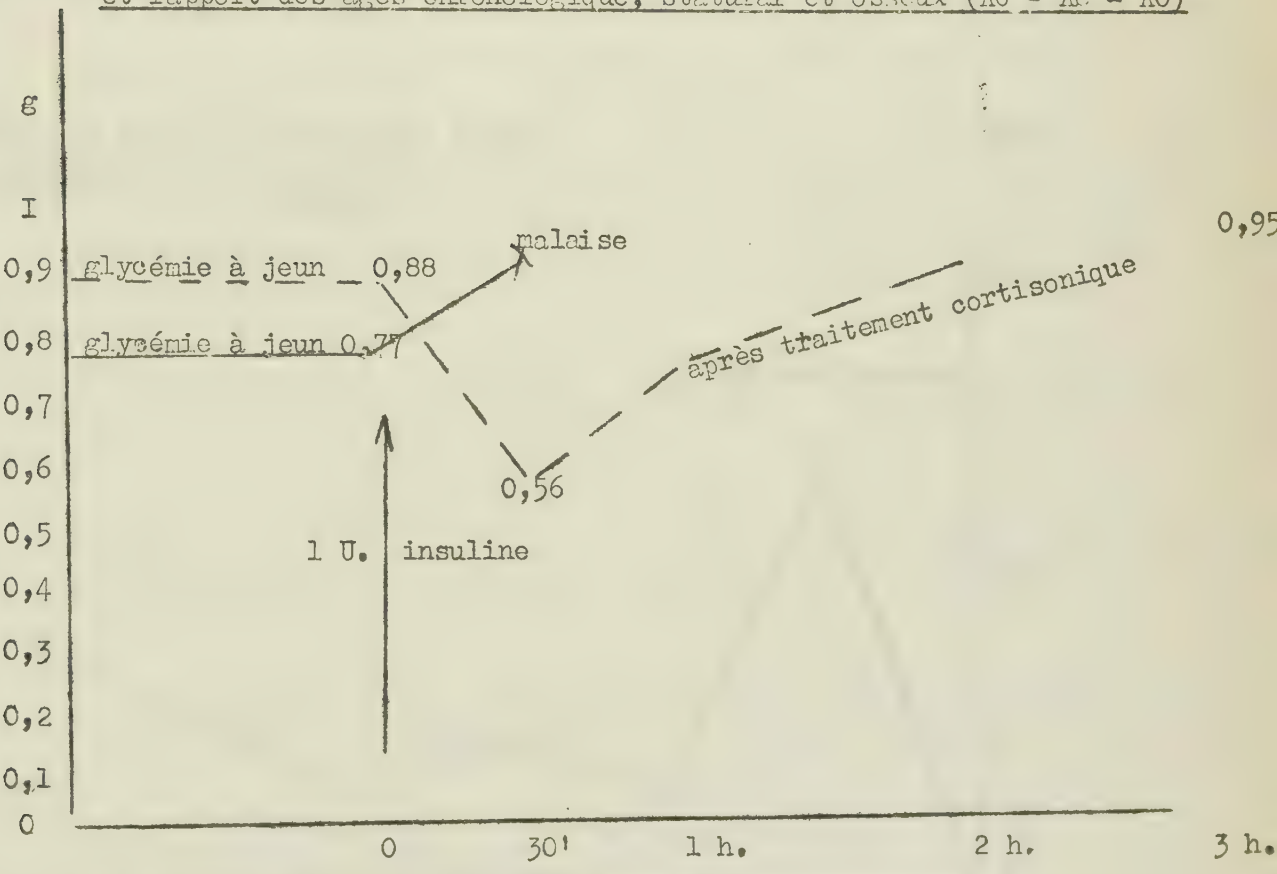
- Epreuve de Volhard - eau ingérée I50 cm3
  élimination en 4 h. I37 cm3
  diurèse totale 292 cm3
  dilution maximum I000

- glycémie à jeun 0.88

- Epreuve d'hypoglycémie après injection d'une U. d'insuline
  30' après 0,54
  1 h. 0,73
  2 h. 0,90
  3 h. 0,95

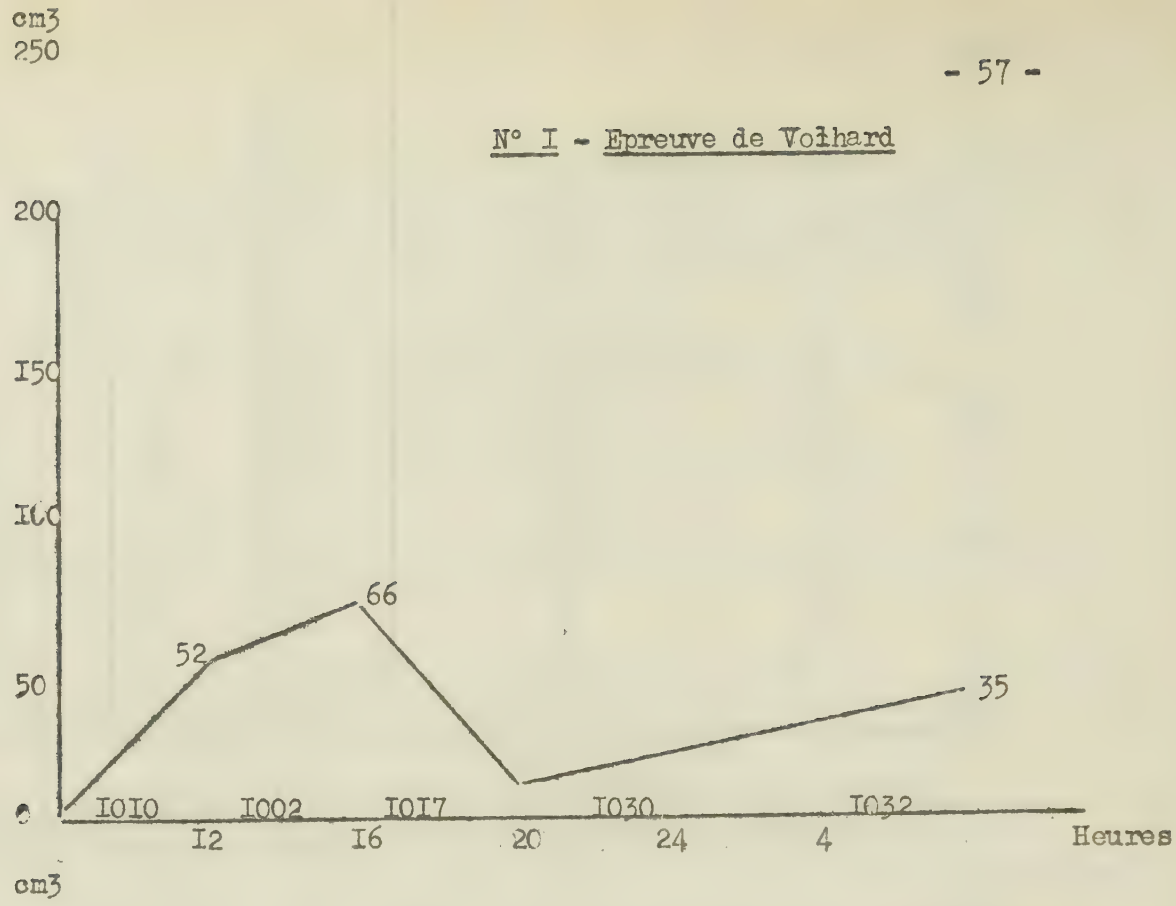


Croissance de R.P. à l'âge de 2 ans 3/4, par rapport à un enfant normal et rapport des âges chronologique, statural et osseux (AC - AS - AO)



Epreuve d'hypoglycémie provoquée (arrêtée par un malaise)
seconde épreuve sous traitement par 50 mg/ jour de cortisone

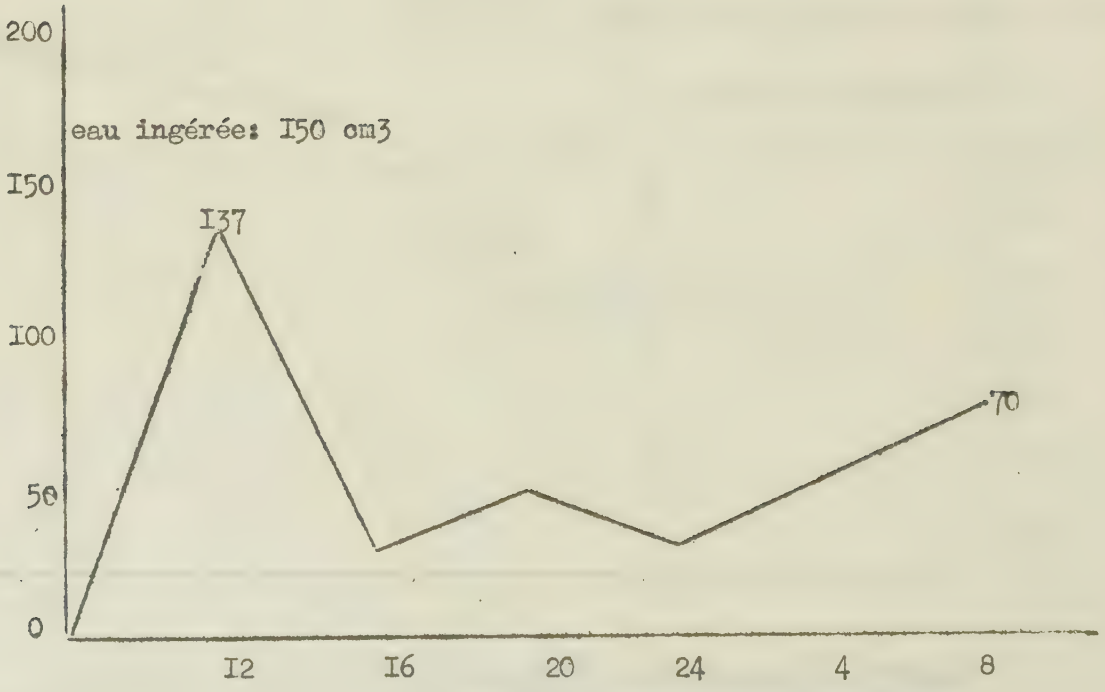
N° I - Epreuve de Volhard



cm3

250

N° II - Epreuve de Volhard sous traitement par la cortisone (50 mg par jour).



OBSERVATION N° 7

L'enfant C.R. né le 9.8.I943 est hospitalisé au mois de Janvier I952 pour une méningite tuberculeuse très grave.

Malgré le traitement, associant streptomycine et PAS par les voies générale et intra rachidienne, l'état de l'enfant s'aggrave progressivement. Le Docteur LEPINTRE intervient par trépano-ponction, puis pratique en Mars I952 l'ablation d'une masse tuberculeuse sus opto chiasmatique, par ouverture de la lame optique. Malgré l'intervention, l'état de l'enfant est excessivement grave; à la cachexie s'associent cécité, troubles de la déglutition et troubles cérébelleux.

En Juillet I952, l'introduction de l'INH dans le traitement amène une amélioration remarquable.

Au mois de Septembre I953, un an plus tard, l'enfant, admis à Brévannes a récupéré une marche à peu près correcte. La vision est possible par l'oeil droit, malgré un champ visuel uniquement nasal inférieur, inexistante à gauche.

Des troubles caractériels marqués entraînent deux tentatives de suicide.

C'est alors qu'on découvre l'existence d'une polyurie de 3 litres par jour environ, sans glycosurie, avec polydipsie en rapport. Le traitement par injection IM de posthypophyse retard n'a que peu d'action sur la diurèse, il est remplacé en Mai I954 par des prises nasales, plus efficaces, puisque la diurèse se limite désormais entre I,5 et 3 litres par jour.

En même temps l'on remarque la petite taille de l'enfant: I25 cm à l'âge de 11 ans, soit un retard de 7 %.

En Juin I954, C.R. est réhospitalisé pour une rechute de la méningite tuberculeuse avec très importants troubles psychiques. Le traitement va associer INH, PAS et post hypophyse en prises nasales, sans interruption jusqu'en I956, date à laquelle la médication anti tuberculeuse est abandonnée.

L'état général et neurologique s'améliore mais les troubles psychiques persistent ainsi que le diabète insipide. Une encéphalographie gazeuse montre une énorme dilatation ventriculaire droite.

En Juillet I957 un bilan complet est dressé dans le service du Professeur ROYER pour élucider la nature du retard de croissance, qui s'associe à une obésité avec retard pubertaire.

L'enfant âgé de I4 ans, mesure I38 cm - et pèse 47,300 Kg, la croissance a un retard de 9,5 %, elle s'est faite à raison de 4 cm par an - le poids est inférieur de 8 % à la normale.

.....

L'obésité est généralisée, sans vergetures ni anomalies cutanées

Il n'existe aucun signe pubertaire : la verge est infantile, les testicules présents dans les bourses mais très petits.

Le diabète insipide persiste: l'enfant boit 3 litres de liquide par jour environ; la diurèse oscille entre 3 et 4 litres; le traitement est fait par post hypophyse à raison de 4 prises nasales en 24 h.; en l'absence de traitement la diurèse s'élève jusqu'à IO litres

Examens biologiques -

Hémogramme - hématies 4.500.000 - leucocytes 6.000
(polynucléaires neutrophiles 69 %, lymphocytes 3I %

Ionogramme sanguin, normal.
calcium I03 mg - phosphore 46 mg
phosphatases alcalines I2 U. Bodanski

Protidémie 76 g ‰ rapport $\frac{S}{G} = \frac{33}{43}$

électrophorèse α I6,30 (légère augmentation des
I3,9 globulines α)
I2,8

Lipides totaux 6 g %

Etude de la fonction thyroïdienne -

cholestérol total 2,25 g
l'iode protéique est évalué à 3 y %, soit la limite inférieure de la normale.
fixation d'iode radioactif, également à la limite inférieure de la normale 4° h. 2I %
7° h. 24 %

Etude des fonctions surrénales -

I7 céto stéroides I,87 mg / 24 H
I7 hydroxystéroides 2,40

Test de Thorn positif.

avant l'épreuve 320 éosinophiles par mm3
après injection de 25 mg d'ACTH : I40

Epreuve d'hypoglycémie provoquée

2 épreuves sont pratiquées successivement et à quelques jours d'intervalle.

.....

Si l'une est un peu perturbée, avec une remontée faible suivie d'une seconde chute, la deuxième est normale, ce fait semble indiquer une relative instabilité de la glycémie et de la fonction glycorégulatrice.

lère épreuve - glycémie à jeun 0,7I
on injecte 5 u. d'insuline 30' après 0,46
1 h. 0,37
2 h. 0,65
3 h. 0,3I

numération des éosinophiles - avant l'épreuve 26 / mm3
- après l'épreuve 26

2ème épreuve - glycémie à jeun 0,87
après injection de 5 U. d'insuline 30' 0,69
1 h. 0,38
2 h. 0,69
3 h. 0,87

Dosage des gonadostimulines hypophysaires dans les urines.

FSH est inférieure à 3 U. souris par 24 H.

L'âge osseux est normal, équivalent à l'âge réel, ainsi que l'âge dentaire.

L'électro encéphalogramme montre un tracé anormal dans son ensemble (lenteur du rythme de base, abondance du rythme rapide) avec un foyer d'anomalies paroxystiques.

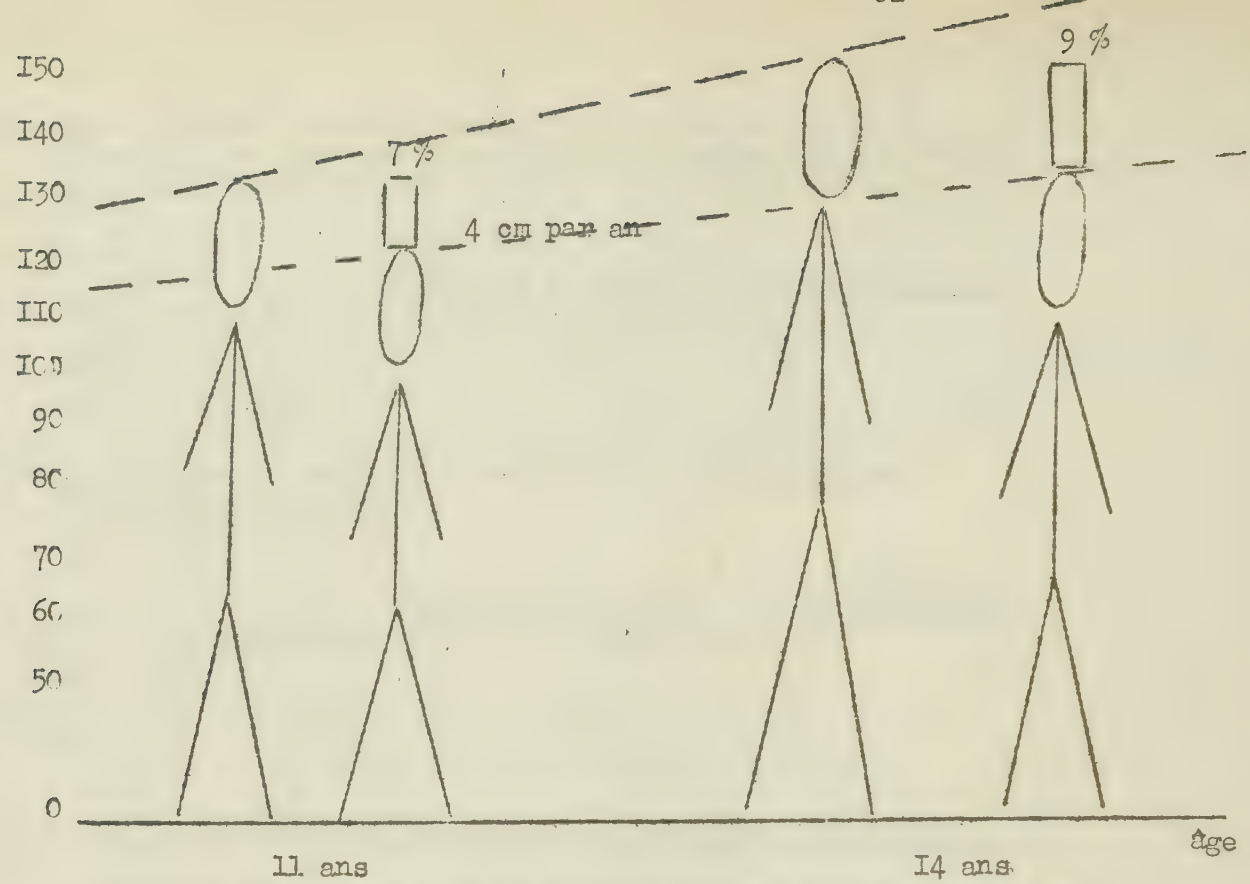
Les tomographies de la selle turcique montrent à 9 cm du plan de la table, c'est-à-dire dans la région latérosellaire des calcifications déjà visibles d'ailleurs sur les clichés standard.

CONCLUSION -

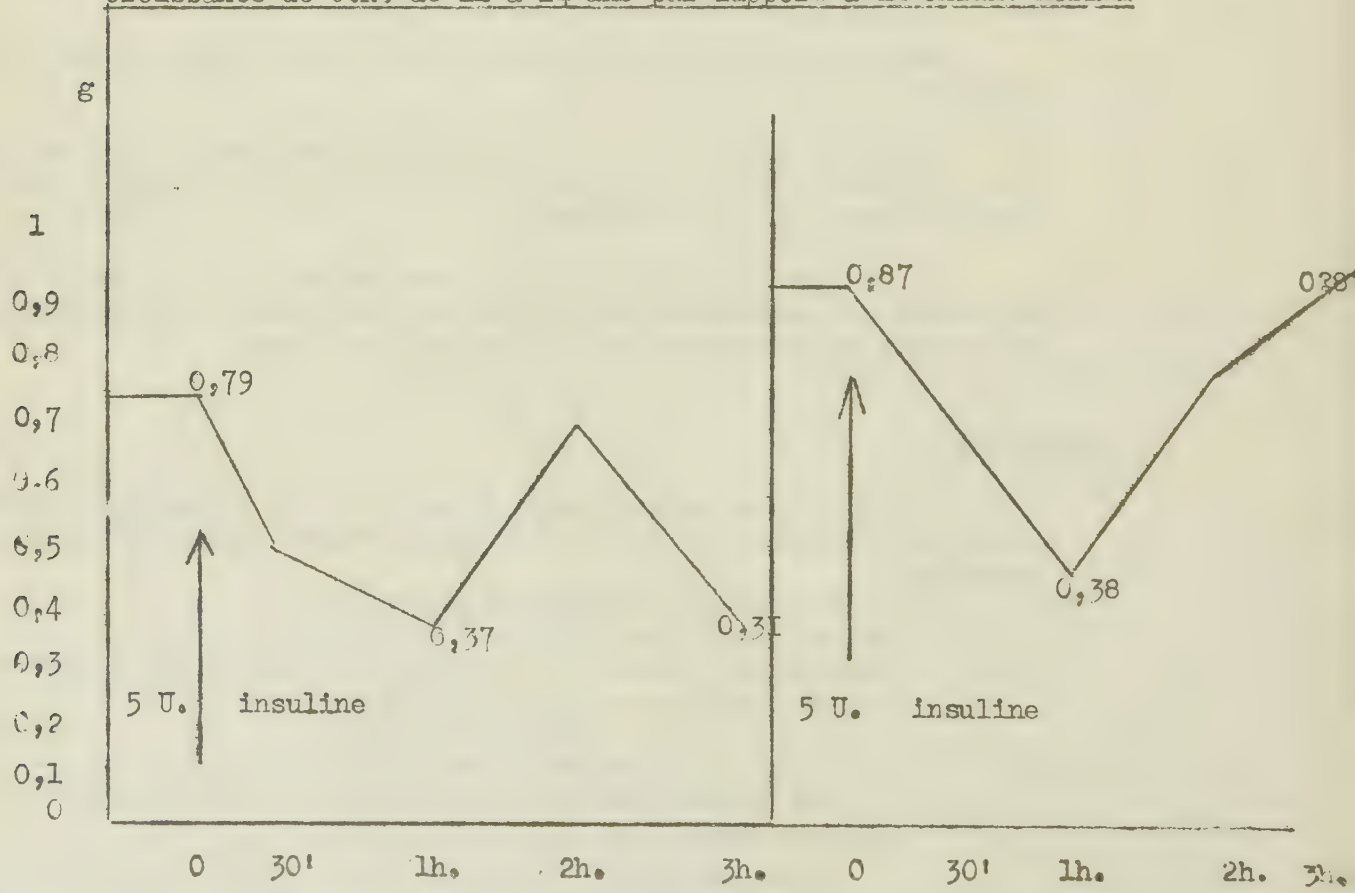
Il s'agit d'un nanisme acquis des suites d'une méningite tuberculeuse avec extirpation d'une masse caséeuse sus optochiasmatique, et associant

- un retard de croissance de 9 %
- une obésité de + 8 %
- un retard pubertaire avec légère insuffisance gonadotrophique
- une insuffisance thyroïdienne
  avec cholestérol élevé
  fixation d'iode I3I faible
  un taux d'iode protéïque sanguin également un peu bas.
- une insuffisance surrénale légère
  avec des taux d'élimination urinaire des corticostéroides à la limite inférieure de la normale, et une certaine instabilité de la glycémie, avec sensibilité assez vive à l'insuline.

.....



Croissance de C.R. de 11 à I4 ans par rapport à un enfant normal



Deux épreuves successives d'hypoglycémie provoquée

- un diabète insipide.

soit une insuffisance pan hypophysaire portant à la fois sur l'hypophyse antérieure dont toutes les fonctions sont touchées à des degrés divers, et la post hypophyse. Il s'agit là plutôt d'une atteinte hypothalamique, différant du nanisme hypophysaire vrai par l'origine et le lieu des lésions et la présence d'un diabète insipide.

OBSERVATION N° 8

N.L. née le 20.I2.I949 est envoyée par le Dr. GERBEAUX pour une hypotrophie staturo pondérale; l'enfant âgée de 7 ans mesure 97 cm et pèse II,900 Kg.

Antécédents personnels -

N. est née sans incident au terme d'une grossesse normale; le poids de naissance est de 2,700 Kg (taille non mesurée).

D'abord allaitée par sa mère elle est mise au bout d'un mois au lait de vache puis, vers 6 mois à un régime varié.

La première année se déroule sans incident, la prise de poids est régulière. Entre 8 et 11 mois, l'enfant est confiée à une nourrice; quand les parents la reprennent, l'enfant est moins bien portante, souffre d'anorexie et de diarrhée.

Vers l'âge d'un an elle est hospitalisée à Trousseau pour une néphrite aigüe avec oedemes, cylindrurie et albuminurie.

Dès cette époque l'enfant souffre de troubles digestifs : anorexie vomissements fréquents, épisodes de diarrhée; le poids reste stationnaire; de multiples changements de régime n'entraînent aucune amélioration.

A l'âge de 4 ans (I957), la petite N est vue pour la première fois par le Dr.GERBEAUX, qui va la suivre pendant 3 ans.

.....

L'hypotrophie staturo pondérale est déjà manifeste: 86 cm pour IO,600 Kgs, soit la taille d'un enfant de 2 ans I/2 et un retard de 11% par rapport à la taille normale.

D'autre part les accidents digestifs prennent un tour plus aigu, surviennent par crises répétées; puis surviennent des céphalées qui font évoquer le diagnostic de migraine.

Au cours de plusieurs hospitalisations, différents diagnostics sont envisagés; des examens pratiqués à TROUSSEAU et BRETONNEAU - examens dont nous n'avons pas eu connaissance - font éliminer une affection rénale. L'exploration radiologique du transit œsophago-gastro-duodénal, l'examen des selles ne révèlent aucune anomalie. On s'en tient momentanément au diagnostic d'anorexie mentale ou de vomissements acétonémiques.

Mais en Novembre I956, un examen révèle un taux de cholestérol très élevé: 4,IO g, malgré l'absence de tout signe clinique d'hypothyroïdie.

Le Dr. GERBEAUX administre alors de l'extrait thyroïdien à la dose quatidienne de 0,06 g; l'enfant commence par maigrir, puis après diminution des doses, reprend du poids, mais sa taille n'augment pas. Le cholestérol baisse de façon durable (I,80 g).

N. est alors envoyée au Professeur ROYER pour un bilan endocrinien complet.

Antécédents familiaux -

Les parents, bien portants sont tous deux de petite taille, (le père I55 cm, la mère I54 cm) si bien que l'hypotrophie de Nicole leur a longtemp été attribuée, il n'y a pas d'autre enfant.

Examen clinique le 25.3.I957 -

N. âgée de 7 ans 3 mois mesure 98 cm, pèse II,750 Kg soit un retard statural de I4 % en 3 ans elle a grandi de I2 cm et grossi de I,I50 Kg

Les proportions sont harmonieuses.
distance crânio pubienne 5I
distance pubio-plantaire 47
soit un rapport $\frac{\text{segment supérieur}}{\text{segment inférieur}}$ = I,08 - normal pour l'âge
périmètre crânien 49 cm.

l'abdomen est assez volumineux, un peu flasque, et il existe une hyperlordose lombaire, sans scoliose.

Le teint est pâle, un peu jaunâtre, les téguments du visage envahis par une très légère bouffissure, mais la langue est normale.

.....

Le menton est fin, pointu, les extrémités assez grêles, l'ensemble donne une impression de gracilité plus que de véritable maigreur.

L'examen clinique ne montre aucune autre anomalie:
l'abdomen est souple, les fosses lombaires libres,
ni le foie ni la rate ne sont perçus,
système nerveux et appareil cardiovasculaire sont normaux,
le développement psychique est bon; l'enfant paraît gaie, vive, travaille bien en classe.

L'âge osseux est évalué à 4 ans environ

Examens biologiques -
urée sanguine 0,25
cholestérol I,97
urines : sans sucre ni albumine, culot urinaire normal
hémogramme: hématies 4.500.000; leucocytes I0.400
dont 57 % de polynucléaires neutrophiles sans éosinophiles.
fixation d'iode radioactif normale 4° h. 2I %
7° h. 30 %

Etude de la fonction surrénale, avec épreuve de stimulation par ACTH
I7 céto stéroides avant ACTH : 0,I3 mg / 24 h.
après ACTH : 0,23
I7 hydroxystéroides : I,7I mg / 24 h.

ces valeurs se tiennent dans les limites de la normale, mais l'action d'ACTH sur les I7 céto paraît faible.

Le Test de Thorn montre une bonne réaction surrénale.
éosinophiles avant l'épreuve I08 / mm3
après injection de 25 mg d'ACTH I6

Epreuve d'hypoglycémie provoquée -
glycémie à jeun 1 g.
on injecte 1 U. d'insuline 30' après 0,50
1 h. 0,56
2 h. 0,56
3 h. 0,69
la remontée de la glycémie est faible et insuffisante.

Epreuve de surcharge hydrique (normale)
eau ingérée : 240 cm3
élimination en 4 h. : 395
dilution maximum I002
clearance à la créatinine: I56 ml
la fonction rénale est bonne et il n'existe pas de syndrome de rétention d'eau.

.....

Dosage des gonadostimulines -

RSH est inférieure à 3 U. souris par 24 h.

Exploration neurologique -

- le fond d'oeil et le champ visuel sont normaux
- l'électroencéphalogramme est perturbé.
  : très forte proportion du rythme lent θ, anormale pour cet âge, évoquant une lésion di encéphalique
- la radiographie du crâne, de profil, montre une irrégularité du bord antérieur de la selle turcique, d'interprétation incertaine
- les tomographies de la selle turcique mettent en évidence, sur le plan médiau, donc au centre de la selle, un piqueté dense de fines calcifications dans la partie antérieure. Cet aspect apporte un argument décisif pour le diagnostic de nanisme hypophysaire lié à un processus tumoral intra sellaire, vraisemblablement un crâniophanyngiome.

L'encéphalographie gazeuse confirme cette hypothèse.

elle montre : la surélévation du plancher du ventricule droit,
: la déformation du III° ventricule, qui est refoulé vers le haut,
: les citernes de la base s'injectent mal à partir de la région rétrochiasmatique.

l'intervention est pratiquée en Juin 1957, par le Dr. LEPINTRE.

Elle confirme le diagnostic de craniopharyngiome, les suites opératoires sont satisfaisantes.

3 mois plus tard, l'enfant est réhospitalisée pour un bilan post opératoire, l'état général est bon. N. pèse 14,600 Kgs, soit une prise de poids de 3 Kgs en 6 mois, mais elle mesure toujours 98 cm (le retard atteint 18 %).

La soif et le diurèse sont normales: 400 à 500 cm3 par jour.

L'âge osseux est inchangé: autour de 4 ans.

Examen biologiques

- Fonction thyroïdienne
  cholestérol 2,25 g
  fixation d'iode radioactif normale, un peu supérieure à la précédente 4° h. 31 %
  7° h. 44 %

- Fonction surrénale
  Test de Thorn - avant ACTH: 18 éosinophiles / mm3
  après ACTH :12

•••••

I7 céto stéroides 0,53
I7 hydroxystéroides 2,I8
l'élimination des corticostéroides s'est légèrement accrue après l'intervention.

Epreuve d'hypoglycémie provoquée
glycémie à jeun 0,62
on injecte I/2 unité d'insuline 30' après 0,25
1 h. 0,50
2 h. 0,50
3 h. 0,50

L'électro encéphalogramme est plus altéré que le précédent, il reste lent et nettement anormal.

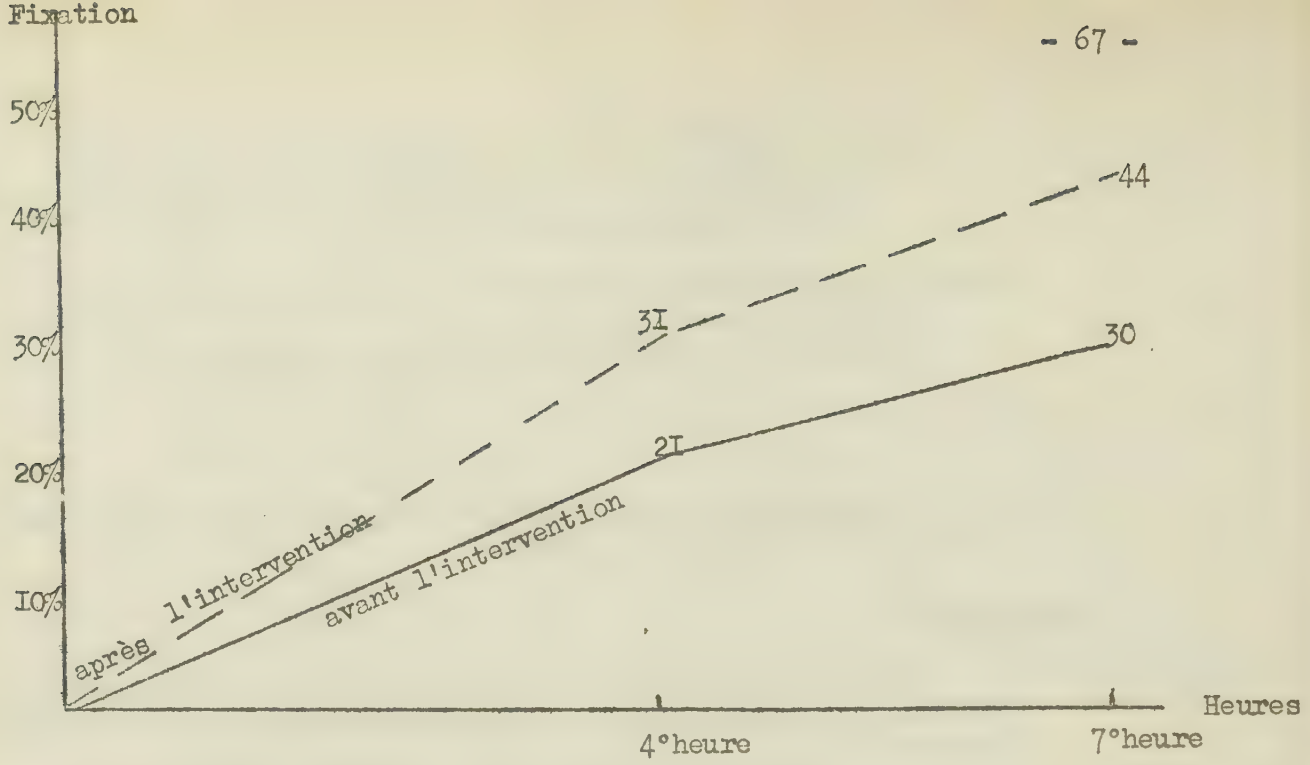
CONCLUSION -

Nous venons d'observer une enfant de 7 ans, atteinte d'un nanisme harmonieux (- I4%) dû à un crânio pharyngiome et associé essentiellement avec :

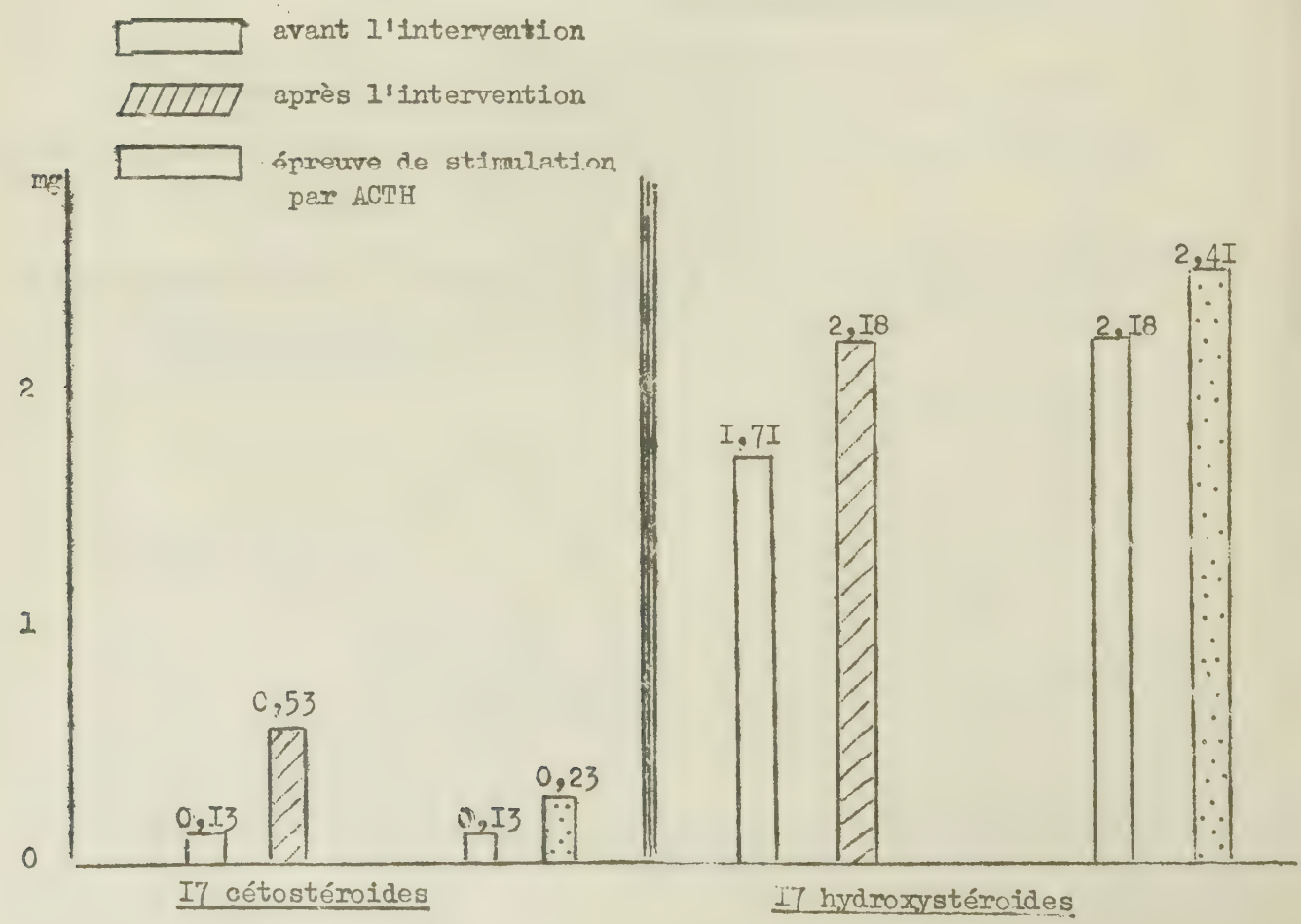
- un retard osseux égal au retard statural,
- une fonction thyroïdienne qui semble assez bien conservée,
- une fonction surrénale sans doute légèrement atteinte, car si les éliminations urinaires des corticostéroides sont normales, la glycorégulation est insuffisante,
- un métabolisme de l'eau normal

après l'intervention

- le nanisme s'accroît, le retard atteint I8 %
- le retard osseux suit le retard statural,
- la fonction thyroïdienne est inchangée.
  si le cholestérol sanguin s'élève un peu, la fixation d'iode I3I est par contre supérieure,
- la fonction surrénale reste perturbée
  le test de Thorn est moins bon,
  les taux urinaires des corticostéroides sont en légère hausse,
  la sensibilité à l'insuline inchangée



Fixation d'iode radioactif avant et après ablation du craniopharyngiome



OBSERVATION N° 9

J.M. née le 10.9.1948 est amenée par ses parents à l'âge de 10 ans pour un syndrome complexe associant un retard de croissance staturale avec obésité à une polyurie avec polydipsie, survenu à la suite d'une méningite tuberculeuse.

Antécédents personnels -

A l'âge de 5 ans, méningite tuberculeuse diagnostiquée et traitée dans le service du Dr. FOUQUET.

2 ans plus tard une rechute nécessite une réhospitalisation de 8 mois.

A son retour, les parents sont frappés par la soif impérieuse de l'enfant, qui se jette sur tous les liquides possible dès que l'on restreint sa boisson; la diurèse est très importante.

L'enfant entre dans le service du Professeur P. ROYER en Septembre 1958.

Examen clinique -

J. âgée de 10 ans mesure 110 cm et pèse 22,250 Kg, soit un retard statural de 19 % et un excès de poids de + 7 % par rapport à la taille.

L'obésité prédomine sur le tronc et la face :

visage rond, sans bouffissure,
épais panicule adipeux sur l'abdomen et le thorax;
les membres sont normaux.

Il existe une importante pilosité sur les membres, mais pas de pilosité pubienne, ni axillaire, ni faciale.

Les téguments sont normaux, il n'y a pas de vergetures.

on note d'autre part de légers signes de séshydratation: peau sèche - cernes sous oculaires

l'enfant est un peu somnolente, sa courbe thermique irrégulière; la tension artérielle est un peu basse et pincée (8-5-) l'examen neurologique montre simplement des réflexes estéotendineux un peu vifs.

La polyurie oscille entre 5 et 7 litres par jour, la densité urinaire de l'ordre de 1001, la soif équivalente à la diurèse.

Examens biologiques -

Ionogramme sanguin
normal quant aux électrolytes

.....

urée sanguine 0,40
glycémie 0,56
protides totaux 54,5 g ‰
Urines - absence de sucre et d'albumine
ionogramme urinaire normal

La polyurie est sensible à la pitressine
l'injection intra musculaire de 6 unités de post hypophyse fait baisser la diurèse jusqu'à 500 cm par 24 h. et élève la densité urinaire à IOIO.

Le teste de Carter et Robbins est négatif.
la perfusion de soluté salé hypertonique ne modifie ni la diurèse ni la densité urinaire.

L'épreuve à la nicotine-base est également négative.
l'injection intraveineuse de I,5 mg de nicotine base, dans le but de stimuler directement le lobe postérieur de l'hypophyse reste sans effet (voir courbes)

Etude des fonctions endocrines

- Fonction thyroïdienne
la fixation d'iode radioactif, un peu basse, reste cependant dans les limites de la normale.

- Fonction surrénale
I7 cétostéroides 2,2 mg / 24 h.
I7 OH urinaires 5,34 mg/ 24 h.
I7 OH plasmatiques I7 y

L'âge osseux est normal, et correspond à l'âge réel.

L'âge mental est également normal, excepté une légère arriération affective liée aux hospitalisations répétées.

Examen neurologique -

- Fond d'oeil, champ visuel, liquide céphalo rachidien sont normaux,
- l'électro encéphalogramme est perturbé, le tracé est anormal dans son ensemble, désorganisé, avec de nombreuses anomalies parosystiques gauches,
- les radiographies du crâne montrent une selle turcique normale.

Le diagnostic est donc : syndrome complexe post méningitique de nanisme, obésité, diabète pitresso sensible, d'origine di encéphalique, sans déficit cortico surrénal ni thyroïdien.

Après l'essai infructueux d'un traitement par injections intra musculaire, la post hypophyse est administrée en 4 prises nasales quotidiennes; la diurèse se stabilise entre 2 et 3 litres.

.....

Au bout d'un mois de traitement, l'enfant est en meilleur état général, mais n'a pas grandi, et a grossi de 4 kgs. Un duvet pubien est apparu.

En Novembre I958, on pratique une encéphalographie gazeuse, qui montre des citernes et un cortex normaux des 2 côtés; mais l'air cortical passe plus difficillement à gauche et l'insufflation ventriculaire échoue. Les jours suivants, chose surprenante, la diurèse baisse de façon notable (750 cm3) puis remonte progressivement.

Une seconde encéphalographie est effectuée 3 semaines après la première, l'air injecte le système ventriculaire, il n'y a aucune modification morphologique mais un blocage entre citerne et ventricule.

La diurèse baisse cette fois ci encore, et remonte au bout de 4 jours.

Deux hypothèses sont envisagées :

- une destruction des centres de l'hypothalamus moyen et postérieur,
- des conditions d'équilibre hydraulique anormales dans le système ventriculaire.

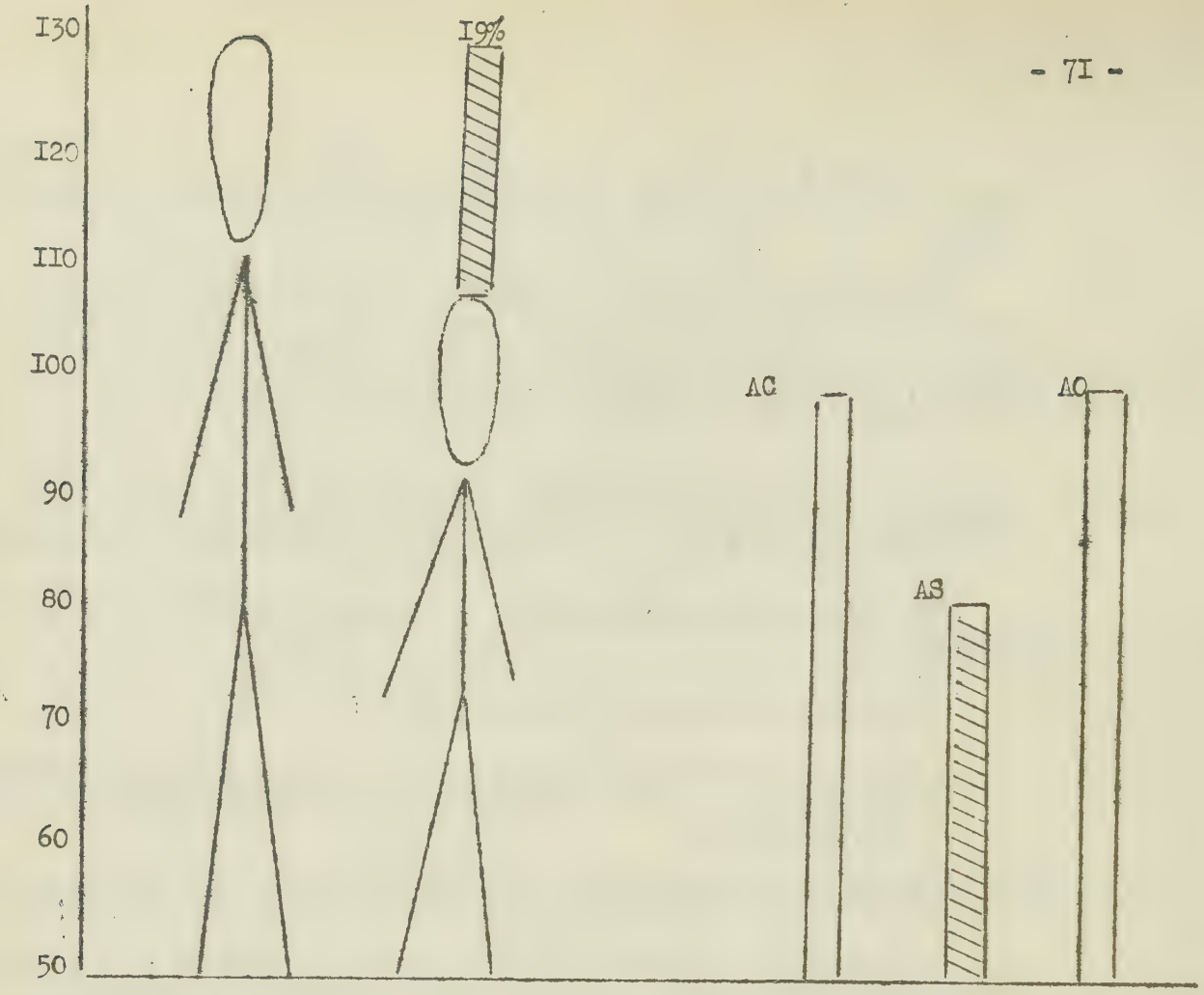
On décide d'intervenir sur la région hypothalamo hypophysaire.

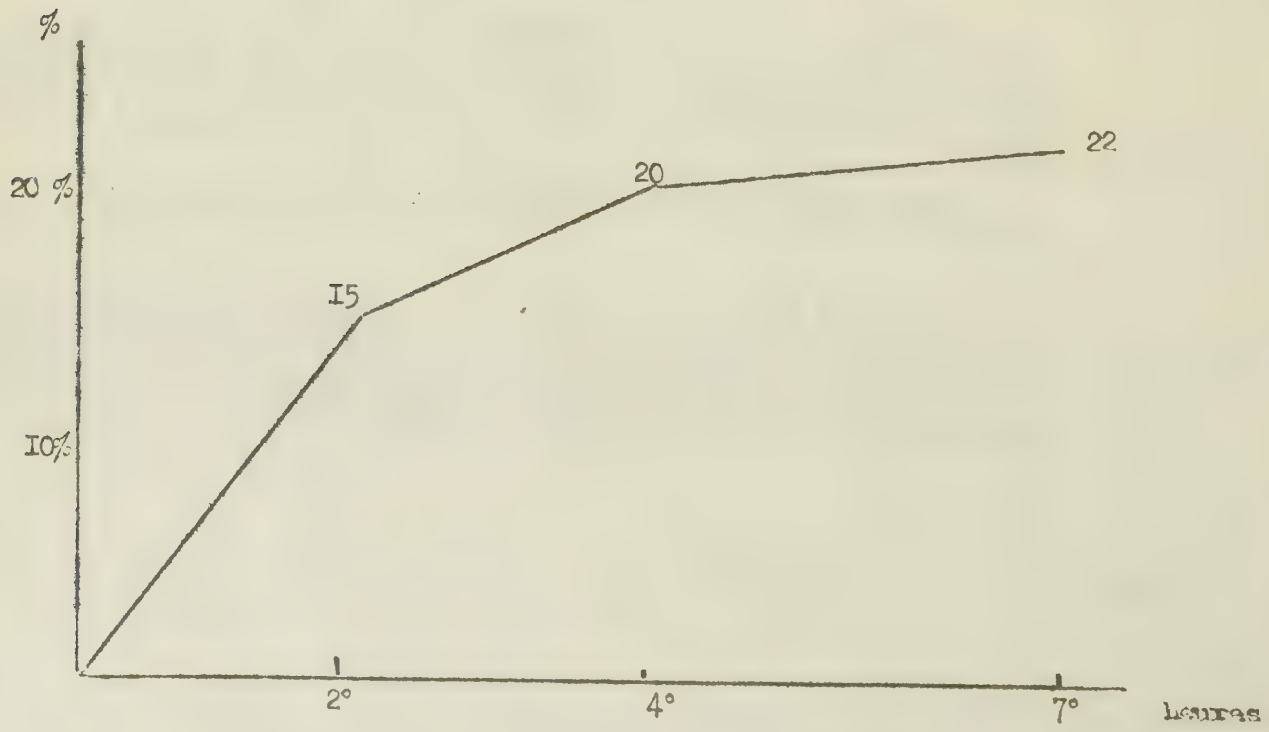
L'enfant est préparée pour l'intervention mais le jour prévu, elle est enrhumée et fébrile et l'anesthésiste refuse de l'endormir.

Les jours suivants, on constate une baisse de la diurèse et de la soif qui restent entre 500 et I00 cm3 par jour, la densité urinaire atteint I026. Une épreuve de restriction liquidienne totale, pendant 24 h. sans secours de post hypophyse est parfaitement tolérée.

Test de Carter Robbins, épreuve à la nicotine sont répétées, mais demeurent négatifs..

Devant ce syndrome paradoxal avec perturbations di encéphalo hypophysaires affirmées par les épreuves précédentes, mais sensible aux influences émotionnelles et supportant la restriction liquidienne, il est décidé de confier l'enfant aux psychothérapeutes pour tenter une rééducation de la soif.

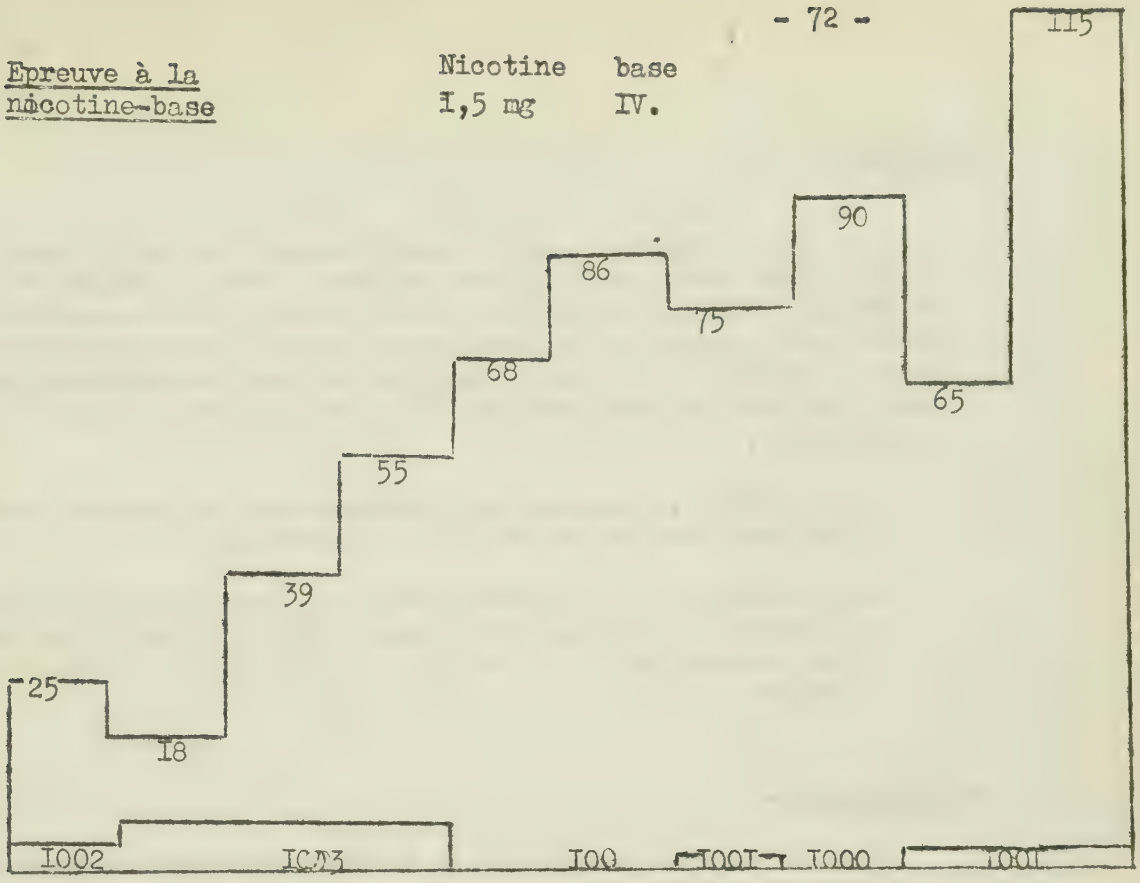




Fixation d'iode radioactif

Epreuve à la nicotine-base

Nicotine base
I,5 mg IV.

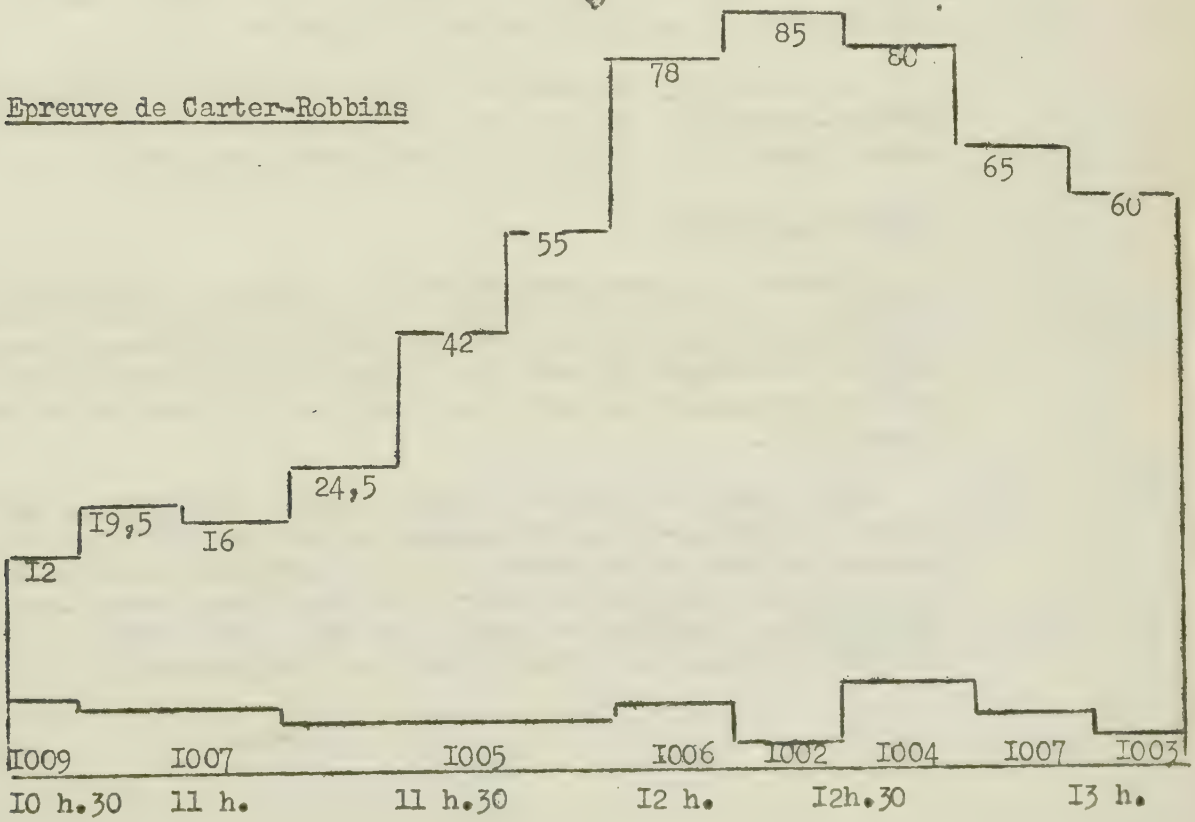


Sous perfusion continue de sérum glucosé isotonique

Perfusion 380cm3 soluté glucosé isotonique

Soluté salé hypertonique

Epreuve de Carter-Robbins



CHAPITRE II

Après l'exposé de ces 9 observations, l'examen d'ensemble nous a permis d'en tirer quelques conclusions d'ordre clinique et statistique, de façon à définir ce qu'ils nous apportent dans la connaissance du nanisme pan hypopituitaire Nous examinerons donc successivement les différents points du diagnostic clinique et endocrinologique, en séparant ces 9 malades en deux parties, d'importance inégale, mais d'intérêt corrélatif :

- la première, composée de 6 observations de nanisme essentiel, ou idiopathique, sans étiologie décelée,

- la seconde, de 3 observations de nanisme acquis des suites d'affections diverses, crânio-pharyngiome et méningite tuberculeuse en particulier, et d'origine hypothalamique plutôt qu'hypophysaire.

I - Le Nanisme -

Le retard de croissance est le signe le plus frappant celui qui attire d'emblée l'attention des parents et des éducateurs et les amène à consulter un médecin.

Le poids de naissance est de façon presque constante normal; dans nos 6 observations de nanisme idiopathique, il varie de 2,800 Kg au minimum (obs.4) à 4 Kg (obs.1, seul le jeune R.P. (obs.6) a le poids très anormal de I,500 Kg quoique né à terme.

La taille à la naissance est malheureusement presque toujours oubliée, cependant les deux seules mensurations dont nous ayons relevé trace donnent le chiffre normal de 50 cm (obs.4 et 5.)

Première enfance -

Pendant les premières années de la vie, la croissance est souvent lente, la prise de poids faible, si bien que le retard staturo pondéral s'aggrave progressivement, l'enfant prend un retard croissant par rapport aux enfants de son âge, et ce retard est rapidement remarqué par les parents. Il en est ainsi pour trois de nos petits malades (obs.3-4-6).

Mais ceci n'est pas une règle absolue semble-t-il, car dans deux autres cas (obs.2-5) la croissance, a ux dires des parents, a été normale et même rapide pendant les deux premières années. Il faut cependant remarquer que la mensuration régulière, annuelle au minimum, des enfants, n'est pas encore entrée dans les mœurs, et qu'aucun chiffre précis n'a pu nous être fourni par les parents.

.....

Enfin dans les trois observations de nanisme acquis, ou secondaire, le retard de croissance est remarqué un ou deux ans après le début de l'épisode pathologique initial. Si l'on examine cas N°7, on s'aperçoit que l'enfant, atteint de méningite tuberculeuse gravissime à l'âge de 9ans, mesure, deux ans plus tard, lorsqu'est constaté le retard statural, I25 cm, soit la taille d'un enfant de 9 ans normal; nous pouvons donc en inférer que l'arrêt de la croissance normale coïncide bien avec l'affection tuberculeuse et ses complications di encéphalo hypophysaires.

Le même phénomène se produit chez la jeune J.M. (obs.9), la méningite tuberculeuse frappe à l'âge de 5 ans, et récidive à 7 ans. L'insuffisance du développement statural est constatée à l'âge de I0 ans, l'enfant mesure alors II0 cm, soit la taille d'un enfant de 6 ans environ.

Evolution de la croissance pondérale -

Le développement statural se poursuit, cependant, pendant toute l'adolescence, mais par très petits paliers, de façon que le nanisme devient chaque année plus sensible.

Dans nos 6 cas de nanisme idiopathique, le retard statural initial, lors du premier examen, s'étage entre 9,5% minimum (obs.5) et 23 % maximum.

Il est certain que l'on ne peut parler de nanisme que lorsque le retard de croissance atteint et dépasse I0 % et, bien plus que l'importance initiale de ce retard, c'est son accroissement inexorable dans le temps qui emporte la conviction et affirme le diagnostic.

Dans 3 cas nous avons pu suivre la croissance pendant un laps de temps variant de 2 I/2 à 4 ans :

- dans 1 cas (obs.3) le retard de croissance, évalué par le rapport $\frac{\text{Taille réelle}}{\text{Taille normale}}$ - passe de 23 % à 30 % en 4 ans, malgré le traitement par l'extrait thyroïdien la croissance est de 2 cm par an très régulièrement.

- dans un autre cas (obs.2) il reste sans changement à I5,5% de I2 ans à I4 ans I/2, sous l'effet semble-t-il d'un traitement continu de 2 ans, par l'extrait thyroïdien - l'accroissement est de 4,5 cm par an.

- dans le troisième cas, au contraire, fait paradoxal (obs.1) le retard passe de I8 % à I4 % après un traitement d'un an - et sur un laps de temps de 3 ans I/2 - le rythme de croissance est de 2 cm par an.

Dans nos 3 cas de nanisme secondaire, le retard de croissance augmente régulièrement à partir de l'épisode pathologique initial.

- obs.7 (début de la méningite 9 ans
  (retard à 11 ans 7,5 %
  (retard à I4 ans 8,5 %
  (croissance annuelle : 4 cm.

.....

- obs. 8 retard à 4 ans I2 %
(découverte du crâniopharyngiome)
retard à 7 ans I6 %
retard à 8 ans I8,5 %

Pour résumer ces calculs, sur 9 observations colligées, nous avons suivi, pendant 2 ans au moins, 6 enfants.

Dans 5 cas, le retard de croissance augmente (ou reste au moins égal à lui-même)

Dans 1 cas seulement il diminue, bien que restant toujours dans les limites du nanisme.

Le rythme de croissance varie de 2 à 4 cm par an.

II - La Morphologie -

La morphologie de ces nains est toujours harmonieuse, et par leur aspect général, ces enfants sont absolument semblables à des enfants normaux d'âge correspondant à l'âge apparent des premiers.

Les différents segments du corps sont bien proportionnés et le rapport du segment inférieur au segment supérieur est normal pour l'âge statural, sinon pour l'âge réel - par exemple :

- obs. 1 - E.H. âgé de I5 ans, mesure I29 cm soit la taille d'un enfant de 9 ans I/2
envergure I26
$\frac{\text{segment supérieur}}{\text{segment inférieur}} = \frac{70}{60} = I,I6$ chiffre normal pour l'âge apparent

- obs. 3 - G.V. âgé de I3 ans, mesure I07 cm soit la taille d'un enfant de 5 ans I/2
envergure I08 cm
$\frac{\text{segment supérieur}}{\text{segment inférieur}} = \frac{55}{52} = I,05$

- obs. 6 - R.P. âgé de 2 ans 3/4, mesure 75 cm, soit la taille d'un enfant de I8 mois
envergure 74
$\frac{\text{segment supérieur}}{\text{segment inférieur}} = \frac{40}{34} = I,I8$

Du fait de ce retard global, l'ensemble reste infantile, avec des épaules étroites, une musculature peu développée, et donne une impression de gracilité.

Certains détails morphologiques donnent un aspect très particuliers à ces malades et se retrouvent dans la grande majorité des cas observés, ainsi que dans les descriptions antérieures.

.....

Le faciès est fin, allongé, de coupe ovale ou triangulaire; il a un aspect un peu vieillot, lié au teint et à l'étroitesse du maxillaire inférieur.

Le teint est pâle, un peu jaunâtre, ivoirin (obs. 3-4-8) le maxillaire inférieur est petit, le menton pointu avec parfois un léger rétrognathisme (obs. 3-4-6).

Dans deux cas, nous trouvons un élargissement du nez avec forte ensellure de la racine (obs. 3-4).

Les phanères.

Les cheveux sont fins, secs, un peu cassants, les sourcifs peu abondants.

Il n'existe pas d'obésité véritable, mais une adiposité limitée consistant en une légère surcharge graisseuse localisée au thorax, à l'abdomen, à la région pubienne (obs. 1-3-4-7-9). Cette surcharge, jointe à l'hypotonie musculaire donne à ces enfants un abdomen volumineux et flasque, avec hyperlordose lombaire (obs.3-4-7-8).

Les extrémités sont grêles et fines, les doigts courts, les avant bras graciles contrastent avec l'adiposité thoraco abdominale.

Les téguments sont normaux; la peau fine, un peu sèche, non infiltrée.

III - L'infantilisme -

Le diagnostic certain d'infantilisme ne peut être fait que l'âge de la puberté largement dépassé. Un seul de nos malades a pu, jusqu'ici, être suivi jusqu'à l'âge de I8 ans, et pose un problème diagnostique que nous avons déjà évoqué (voir l'obs.1) du fait de l'apparition, à l'âge de I8 ans, des premiers caractères sexuels secondaires, coïncidant avec une légère accélération de la croissance, alors que les signes biologiques d'une insuffisance endocrinienne complexe persistent.

Trois autres malades (obs. 2-3-7) ont été suivis jusqu'à I4 ou I5 ans. Aucun d'entre eux n'avait le moindre signe pubertaire.

Dans une observation enfin, chez un enfant de 7 ans (obs.5), nous avons noté des testicules anormalement petits et durs.

IV - L'âge mental et le développement intellectuel -

Le développement intellectuel de nos nains est normal ou vraiment très peu au-dessous du niveau normal. Le développement psycho moteur dans l'enfance est en général satisfaisant. La marche survient entre I3 et I4 mois, les premiers essais de langage dans la 2ème année.

Seul le jeune R.P.(obs.6) a un léger retard; mais les circonstances de sa naissance sont également anormales du point de vue somatique

.....

Chaque fois que l'âge mental a pu être évalué de façon précise par les tests de Terman - Menil ou Binet Simon, il a été trouvé normal.

V - L'examen clinique général -

L'examen général a pour but essentiel d'éliminer toute autre cause organique possible du nanisme. Il a donc été complet et détaillé.

- l'examen de l'appareil cardiovasculaire a permis, dans ces 9 observations d'éliminer une affection cardiaque congénitale. Nous n'avons découvert aucun souffle cardiaque, les fémorales étaient battantes et la tension artérielle se maintenant dans les limites de la normale, quoique parfois un peu basse et pincée.

- cependant dans l'observation N°1 les bruits cardiaques sont sourds et lents, et la tension artérielle un peu basse : 8-5.

- dans l'observation N°3 c'est une péricardite qui amène l'enfant à l'hôpital; nulle étiologie particulière n'est retenue, tuberculose et rhumatisme articulaire aigü sont éliminés de façon certaine et nous pouvons admettre dans ces 2 cas le rôle de l'insuffisance thyroïdienne secondaire, réalisant l'ébauche du "coeur myxoedemateux".

- l'examen des poumons et des organes abdominaux n'a montré de signe anormal en aucun cas.

Dans quelques cas des examens complémentaires ont permis d'éliminer des affections congénitales telle la fibrose kystique du pancréas (obs.1) ou une maladie colique.

- l'examen neurologique, de même a toujours été strictement négatif sauf dans les 2 cas de nanisme ayant succédé à une méningite tuberculeuse grave (obs. 7-9).

L'examen du fonctionnement rénal a également une très grande importance; la latence des néphropathies congénitales est souvent très remarquable et nous en avons chaque fois évoqué la possibilité; l'examen des urines fut systématique; à la recherche du sucre, de l'albumine, des corps cétoniques, à l'examen du culot urinaire, à l'étude de l'ionogramme urinaire nous avons associé des épreuves fonctionnelles rénales comme l'étude de la clearance à la créatinine, l'urographie intraveineuse, et dans nos 8 observations les résultats de ces épreuves ont toujours été normaux.

Les examens du sang ont donné fort peu de résultat, dans la quasi totalité des cas, hémogramme et ionogramme sanguin sont normaux.

Cependant nous avons trouvé trois fois un pourcentage un peu élevé d'éosinophiles dans le sang;

- obs. 4 : 4 éosinophiles pour 73 % de polynucléaires,
- obs. 2 : 6 éosinophiles pour 8I % de polynucléaires
- obs. 1 : I2 % d'éosinophiles.

.....

L'électrophorèse a été pratiquée dans 2 cas. Les anomalies constatées portent essentiellement sur les α globulines, et dans un cas, sur les gamma.

- obs. 3 - { α globulines I4 %
  { γ globulines I7 %

- obs. 7 - α - I6,30
  β - I3,90
  γ - I2,80

VI - Le retard du développement squelettique -

La détermination de l'âge osseux par la numération des points d'ossification sur les radiographies des membres donne des indications intéressantes pour le diagnostic du nanisme hypophysaire. Le retard osseux, nous l'avons vu, y est tenu pour constant, et généralement supérieur au retard statural réalisant l'équation..

AC > AS > AO soit l'âge osseux inférieur à l'âge statural, lui-même très inférieur à l'âge réel ou chronologique.

Parmi les 9 enfants que nous avons pu observer, nous avons relevé les faits suivants :

- dans 6 cas l'âge osseux est inférieur ou au plus égale à l'âge statural, suivant le rapport AC > AS > AO, déjà décrit.

- dans 3 cas, l'âge osseux est supérieur à l'âge statural, mais sur ces 3 cas, 2 représentent des nanismes acquis des suites d'une méningite tuberculeuse, et associés à des syndromes endocriniens complexes et incomplets (Obs. 7 et 9).

Dans ces 2 observations, seul l'âge statural est déficient, l'âge osseux étant normal, soit le rapport
AC = AO > AS

- seul le troisième cas (obs.4) représente une réelle anomalie; le rapport y est : AC > AO > AS, chez une enfant qui a d'ailleurs tous les troubles habituellement décrits comme classiques dans le nanisme hypophysaire idiopathique, à l'exception du retard osseux et du syndrome de rétention hydrique.

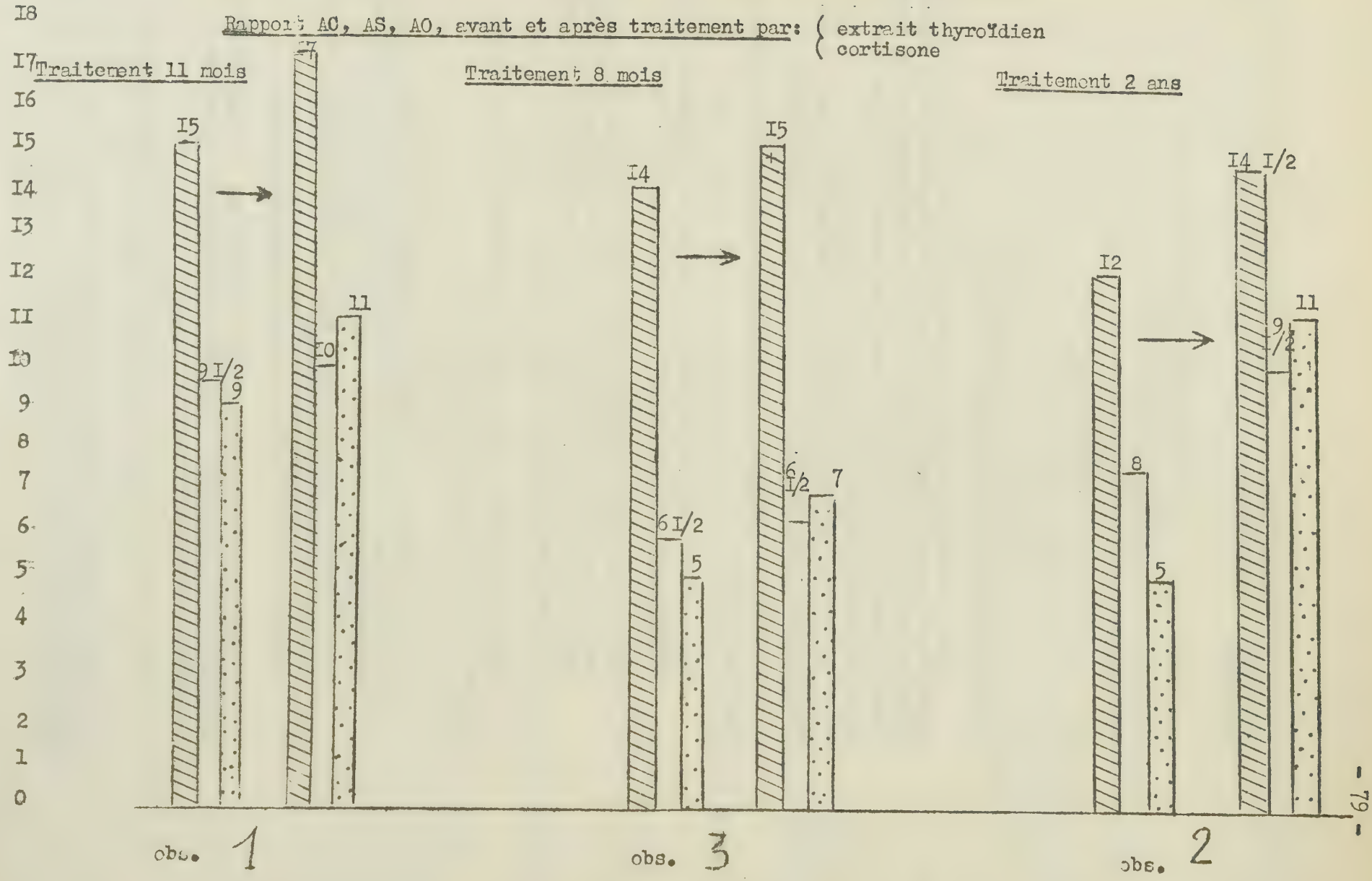
ces résultats sont résumés dans la courbe ci-après.

L'étude du développement dentaire ne manque pas non plus d'intérêt. L'âge dentaire est souvent différent de l'âge osseux, réalisant une dysharmonie dento maxillaire.

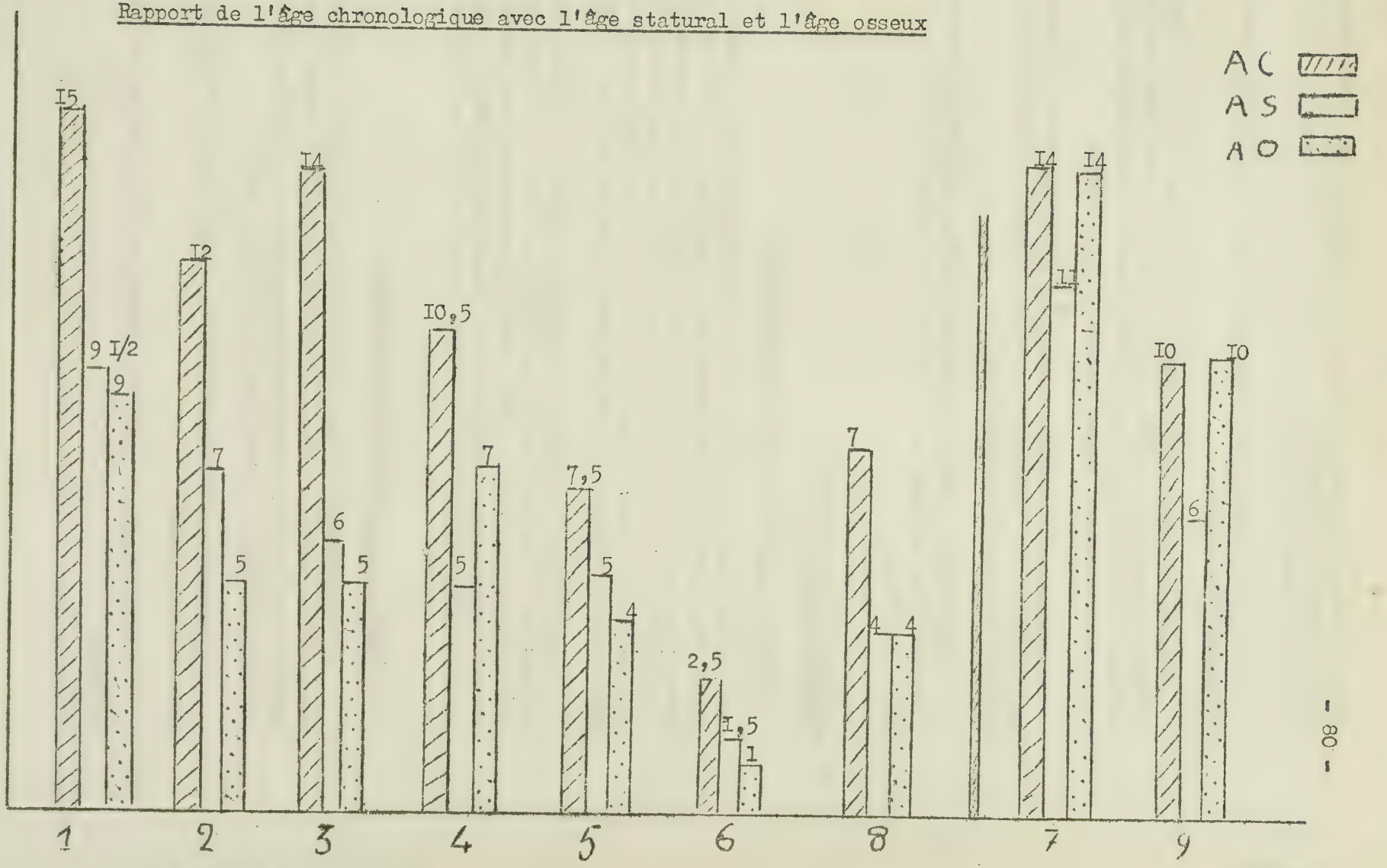
L'état dentaire a été étudié chez 4 malades (Obs.3-4-5-7)

Dans la moitié des cas, il est franchement perturbé, les dents de lait persistent pendant très longtemps, il y a un retard d'apparition des dents permanentes, mais on ne note pas d'anomalies dentaires

.....


Rapport AC, AS, AO, avant et après traitement par: { extrait thyroïdien / cortisone
Traitement 11 mois
Traitement 8 mois
Traitement 2 ans
I8
I7
I6
I5
I4
I3
I2
II
I0
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0
I5
9 I/2
9
17
10
11
I4
6 I/2
5
I5
6 I/2
7
I2
8
5
I4 I/2
9 I/2
11
obs. 1
obs. 3
obs. 2

Rapport de l'âge chronologique avec l'âge statural et l'âge osseux



..caractérisées, sinon dans l'ordre d'apparition des dents permanentes, qui est souvent perturbé.
(voir les observations 3 et 5)

Dans deux autres cas (obs. 4-7) l'âge dentaire est normal et correspond à l'âge réel.

Un cas de dysgénésie épiphysaire a été noté chez le jeune G.V. (Obs.3) l'aspect de la tête et du col fémoral est absolument caractéristique de l'affection, avec cette image de pommelures, qui s'étend au grand trochanter, lequel parait même morcelé.

Dernière constatation, parmi les 6 enfants dont l'âge osseux obéit au rapport AC > AS > AO, 3 ont été traités de façon prolongée par l'extrait thyroïdien (Obs. 1-2-3)

Nous voyons alors l'âge osseux croître proportionnellement plus vite que l'âge statural, si bien que le rapport s'inverse et devient AC > AO > AS.

VII - Le Bilan endocrinien -

I - Etude de la fonction gonadotrophique -

Le diagnostic d'infantilisme par insuffisance de sécrétion des gonadotrophines hypophysaires n'est possible, nous l'avons vu, qu'après l'âge de la puberté. Le dosage de FSH dans les urines illustre parfaitement ce fait; ce dosage, effectué chez nos malades d'un âge inférieur à IO ans, montre une élimination urinaire normale pour l'âge: FSH reste inférieure à 3 unités souris par 24 h. (obs. 4-5-8).

Mais chaque fois que nous avons pu suivre le malade jusque, on au delà de l'âge habituel de la puberté, nous avons constaté que l'élimination quotidienne de FSH restait constamment inférieure à 3 U. souris (dans un cas, inférieure à 5 U. sourie - obs.1) alors que les valeurs normales doivent se situer entre 5 et 25 u. souris.

II - Etude de la fonction thyroidienne -

Le cholestérol sanguin total varie suivant les observations; il est parfois normal, (obs.6) mais dans 5 cas sur 9 nous l'avons trouvé supérieur à 2 g ‰, s'étageant entre 2,IO et 2,70; dans un cas de craniopharyngiome, il monte jusqu'à 4,IO g (obs.8)

La fixation d'iode radioactif, n'est trouvée franchement basse que 2 fois. (obs.1 et 5).

Le plus souvent elle est normale ou à la limite inférieure de la normale.

.....

Cette épreuve nous a paru peu fidèle, peu sûre, et elle ne permet absolument pas à elle seule, de juger de la fonction thyroïdienne du malade. En effet nous avons pu doser dans 2 cas l'iode sanguin total, et chaque fois, à l'abaissement de l'iode protéïque dans le sang correspondait une fixation d'iode radioactif normale.

obs.3 (cholestérol 2,10 g ‰
(iode sanguin 2,7 y %
(fixation d'iode I3I (à la 6° h: 37 %

obs.7 (cholestérol 2,25 g ‰
(iode protéïque 3 y %
(fixation d'iode I3I(à la 6° h. : 27 %

Dans certaines observations, une fixation d'iode I3I normale coïncide avec des troubles marqués du métabolisme hydrique. Il est possible que la rétention de l'eau perturbe l'épreuve et pousse ses résultats.

L'épreuve de stimulation par l'hormone thyréotrope est particulièrement intéressante dans ces cas de nanisme avec insuffisance thyroïdienne légère ou manifeste; elle permet d'en affirmer l'origine secondaire, par déficit de la stimulation hypophysaire endogène. Nous avons pu pratiquer cette épreuve chez trois de nos malades.

- Dans l'observation N°3, la fixation est initialement normale, l'administration de TSH ne la modifie pas.

- Dans l'observation N°4, par contre, la fixation est basse, et la TSH l'augmente de façon très nette.

- Dans l'observation N°5, alors que la fixation est basse et lente, l'hormone thyréotrope l'accèlère légèrement, mais n'a pas d'action sur le taux de fixation qui reste nettement inférieur à la normale.

Il est possible que la stimulation soit insuffisante ou trop brève pour obtenir le réveil de la glande atrophiée.

III - Etude de la fonction surrénale -

L'hyper éosinophilie sanguine qui fait partie du tableau typique de l'insuffisanne minérale, se retrouve dans 3 de nos observations, avec des taux de 4, 6 et 12 % (obs. 1-2-4).

La détermination du nombre d'éosinophiles par mm3, soit au cours d'un test de Thorn, soit pendant une épreuve d'hypoglycémie provoquée, met également en évidence des chiffres élevés dans plusieurs cas (obs. 2 : 735 - Obs.6 : 1310).

Le dosage des stéroides urinaires d'origine corticosurrénale, est d'interprétation délicate chez les enfants avant la puberté du fait des faibles valeurs trouvées. En fait, dans nos 9 observations, les valeurs des 17 céto - et 17 hydroxystéroides, sont le plus souvent situées dans les limites de la normale surtout pour les enfants de moins de 12 ans.

.....

D'après le tableau récapitulatif suivant, nous voyons que les I7 céto stéroides ont des valeurs un peu faibles dans 5 cas, normales dans les autres; pour les I7 hydroxystéroides, ils sont presque constamment trouvés normaux.

C'est seulement dans les observations 1 et 3, portant sur deux enfants suivis respectivement jusqu'à I8 et I5 ans que les chiffres deviennent éloquents.

Obs.1 à I8 ans : I7 céto stéroides I,45 (normale : I3 mg)
I7 hydroxystéroides 2,75

Obs.3 à I5 ans : I7 céto 2,6
I7 hydroxy 0,25

Le dosage des I7 hydroxystéroides plasmatiques donne des résultats plus intéressants, plus fidèles, même chez les enfants jeunes; mais il n'a pu être pratiqué que dans 2 observations :

- Obs.9 - la jeune J.M. âgée de I0 ans, n'a pas d'insuffisance surrénale. Les dosages des corticostéroides tant urinaires que plasmatiques donnent des chiffres normaux.

- Obs.3 - Ici l'insuffisance surrénale est manifeste; pour un âge de I4 ans nous relevons les dosages suivants :
I7 céto stéroides 2,6 mg / 24 h.
I7 OH urinaires 0,25
I7 CH plasmatiques 7 y % (alors que la valeur normale est entre I7 et 30 y)

chez ce même enfant nous avons également pratiqué deux dosages de l'aldostérone urinaire, qui nous ont montré des valeurs assez basses: 1 y et 4 y par 24 h.

Les troubles de la glycorégulation, nous ont paru être les plus constants parmi les signes d'insuffisance endocrinienne.

La glycémie à jeun, est souvent basse; sur les 9 enfants examinés, 5 ont une glycémie inférieure à 0,80 g ‰ certains même sont en état d'hypoglycémie flagrante(Obs.4 : 0.37 g ‰).

Nous n'avons jamais noté de signes cliniques d'hypoglycémie, mais ces enfants se fatiguent vite à l'effort, jouent peu, sont indolents et leur activité motrice est de ce fait assez réduite, ce qui peut expliquer l'absence d'accidents hypoglycémiques.

L'épreuve d'hypoglycémie post insulinique montre dans la quasi totalité des cas, une très grande sensibilité à l'insuline. Pour des doses faibles d'insuline -- (environ 2 à 2,5 U.) la chute de la glycémie est importante, dépasse 50 % et jusqu'à 65 % de la glycémie initiale. la remontée est faible, lente à se produire, souvent absente.

.....

AGE	Valeurs normales I7 céto-St	Obs erva.	chez nos malades I7 céto-St	Valeurs normales I7 OH-urinaires	Obser va.	chez nos malades I7 OH urinaires
3 ann	0,8					
4 à 6 ans	I,5			de 0,5 mg		
6 à 8 ans	I,8	5 8 "	I,8 0,I3 0,53	à	5 8 "	0,58 I,7I
8 à 9 ans	2			3 mg chez l'enfant avant la puberté		
I0 à 11 ans	3,I	9 4	2,2 0,6		9 4	5,35 I,2
11 à I4 ans	3 à 9	2 3 7	0,65 2,6 I,87		2 3 7	0,65 0,6 2,4
Adultes Hommes	I3	1	I,4		1	2,72

OBS.	I7 céto stéroides AVANT	I7 céto stéroides APRES	I7 OH - urinaires AVANT	I7 OH - urinaires APRES	I7 OH - plasmatiques AVANT	I7 OH - plasmatiques APRES
1	I,45	5	2,72	I5,66	-	-
3	2,6	après 3j.ACTH 2,4 après I0j.ACTH I0,3	0,25	après 3j. I,6 après I0 j. 23	7 y	après 3 j. 11 après I0 j. 32
4	I,6	2,9	I,2	4,8	-	-
5	I,8	0,58	2,8	9		
8	0,23	0,53	2,I8	2,4I		

Elimination urinaire et plasmatique des corticostéroides avant et après stimulation par ACTH

Sur 9 enfants 7 ont ces troubles de façon manifeste.
(la glycorégulation n'est satisfaisante que dans les observations 7 et 9, où le syndrome endocrinien est complexe, et n'obéit pas aux critères habituels du nanisme hypophysaire).

La numération des éosinophiles sanguins a été faite dans 5 cas avant et après épreuve d'hypoglycémie.

- 2 fois nous obtenons une chute des éosinophiles supérieure à 50 % (Obs.3-5), ce résultat, traduisant une bonne adaptation du cortex surrénal au stress hypoglycémiant, est en contradiction avec la chute profonde, et l'absence ou la faiblesse de la remontée de la glycémie.

- 3 fois la chute reste inférieure à 50 % (obs. 1-2-4)

Epreuves de Stimulation du cortex surrénal par ACTH

Le réveil de l'activité surrénale par administration d'hormone corticotrope est, nous l'avons dit dans l'introduction, un point capital pour le diagnostic d'insuffisance surrénale secondaire à l'hypopituitarisme. Associé au réveil de la thyroïde par TSH il représente un argument notable en faveur du diagnostic de nanisme hypophysaire.

Le Test de Thorn a été pratiqué chez 4 de nos malades. Normalement, l'injection intra musculaire de 25 mg d'ACTH provoque la diminution d'au moins 50 % du nombre des éosinophiles sanguins par mm3.

- Dans trois observations ce test est positif - la chute des éosinophiles est supérieure à 50 % (obs. 6-7-8)

- Dans 1 cas (obs.1) il est négatif; nous essayerons plus loin d'en donner la raison.

Correction de l'épreuve d'hypoglycémie provoquée

Dans les 3 cas étudiés (obs.3-4-5) l'hypoglycémie post insulinique, initialement perturbée avec chute importante prolongée, sans remontée à la 3° heure, se trouve corrigée par administration quotidienne de 25 mg d'ACTH pendant 5 jours.

Cette action stimulante de ACTH sur la glycorégulation se trouve corroborée par l'action sur l'élimination urinaire des corticostéroïdes et sur la chute des éosinophiles pendant l'épreuve d'hypoglycémie.

Action d'ACTH sur l'élimination des corticostéroïdes

Le résultat du dosage des corticostéroïdes avant et après traitement par ACTH, réunis dans le tableau suivant, nous montre que dans 5 cas sur 5, l'administration d'ACTH augmente l'élimination tant urinaire que plasmatique des stéroïdes corticosurrénaux qui atteignent alors des valeurs normales.

.....

L'observation N°3 nous apporte un nouveau renseignement : le réveil de la corticosurrénale ne s'accomplit pas du jour au lendemain, il est approximativement proportionnel à la dose d'hormone corticotrope injectée ainsi qu'à la durée du traitement. Il semble que l'atrophie de la glande, consécutive à une absence ou une insuffisance de la stimulation hypophysaire endogène, demande quelque temps pour se réparer, et nécessite des doses assez importantes d'hormone exogène. Ce temps et ces doses varient sans doute pour chaque malade avec le degré d'atrophie du cortex.

Ce fait explique peut être certains examens paradoxaux comme le test de Thorn négatif dans l'observation N°1, ou l'absence d'efficacité de l'hormone thyréotrope sur le fonctionnement thyroïdien de certains malades; (obs.3-5)

VIII - Le syndrome oligodipsique avec opsiurie -

Nous avons soumis tous nos malades à une ou plusieurs épreuves de surcharge hydrique ou épreuves de Volhard, excepté deux enfants ayant un diabète insipide pitresso-sensible, des suites d'une méningite tuberculeuse (obs. 7-9).

Dans 5 cas sur 7, nous avons retrouvé tous les symptomes précédemments décrits :

- l'oligodipsie, n'est pas toujours bien manifeste, mais dans l'ensemble ces enfants boivent peu, se contentent de 200 à 400 cm3 de boisson par jour, et ne se plaignent jamais de la soif. L'absorption rapide des 400 ou 500 cm3 de liquide nécessaires à l'épreuve est souvent difficultueuse, et dans une observation (N°3) nous avons noté un malaise général avec vomissements rappelant le syndrome d'intoxication par l'eau.

- l'oligurie est relative, dans plusieurs observations (3-5) la diurèse des 24 heures est inférieure à la quantité d'ea u ingérée

- l'opsiurie est le signe le plus net, le plus caractéristique du syndrome; il frappe d'emblée lorsque l'on considère la courbe de diurèse. L'élimination d'eau dans les 4 premières heures est toujours inférieure à la quantité d'eau ingérée et le débit moyen horaire qui devrait être de I00 à I50 cm3, toujours inférieur à I00 cm3, et parfois très bas

obs. 1 : 54 cm3
obs. 2 : 50 cm3
3 : I8 cm3
5 et 6 : I3 cm3

La flèche de diurèse maximum, au lieu d'être située au début de la courbe, dans les 4 premières heures, est décalée, et les mictions les plus abondantes sont éliminées à la 20° ou la 24° heure, c'est-à-dire le soir ou le lendemain matin.

.....

- la densimétrie élevée des urines.
L'élévation de la densité urinaire est proportionnelle à l'opsiurie et à la rétention hydrique.

Dans les cas de rétention aqueuse particulièrement importante, lorsque la densité s'abaisse c'est très brièvement, pour remonter au-dessus de I015 dans l'échantillon suivant; dans l'observation 5 elle tombe à I009 dans un échantillon; dans l'observation 3 elle ne s'abaisse pas en dessous de I017. Les valeurs maximum de la densité s'élèvent jusqu'à I030, I032 (obs.6).

Dans deux observations seuelement nous avons trouvé une courbe d'élimination hydrique normale (obs. 4 et 8).
Devant ce résultat paradoxal on pouvait se demander s'il n'existait pas un certain degré d'insuffisance post hypophysaire venant compenser l'insuffisance de la stimulation entre hypophysaire sur le métabolisme de l'eau. Dans l'observation 4 nous avons répété l'épreuve de Volhard après injection de post hypophyse, mais l'aspect de la courbe reste identique, et les densités urinaires s'abaissent alors qu'elles devraient normalement s'élever sous l'influence de la post hypophyse. L'interprétation de ce phénomène est délicate. L'apport exogène d'hormone antidiurétique suscite-t-il un mécanisme de défense et d'inhibition, partant sinon de l'hypophyse, du moins du cortex surrénal, et qui rétablit une élimination hydrique normale?

Correction du syndrome par l'hormone corticotrope

Chez 4 de nos malades nous avons procédé à une épreuve de stimulation du métabolisme de l'eau par administration intra musculaire d'ACTH. Voici les résultats obtenus :

Dans 3 observations (obs.2-5-6) l'apport d'ACTH a modifié sensiblement la courbe de diurèse, et celle-ci se normalise de façon plus ou moins parfaite:

- la diurèse totale des 24 heures augmente et dépasse le volume d'eau ingérée,

- le débit moyen horaire des 4 premières heures s'accroît très notablement; dans l'observation 5, il passe de I3 cm3 à 83 cm3,

- la flèche de diurèse maximum est reportée à gauche de la courbe, dans les 4 premières heures,

- les densités urinaires diminuent en particulier dans les 4 premières heures, où elles atteignent I002.

Dans 1 cas seulement (obs.1) l'hormone corticotrope reste inefficace et ne modifie par les troubles du métabolisme hydrique. Mais en envisageant l'observation 3, nous pouvons supposer, selon toute vraisemblance que, dans le cas N°1, la stimulation a été insuffisante.

.....

Dans l'observation 3, en effet, nous remarquons qu'après 1 jour de traitement par 25 mg d'ACTH, la modification de la courbe est infime; le retard à l'élimination diminue un peu, le débit moyen horaire passe de I8 cm3 à 38 cm3, mais l'oligurie persiste ainsi que l'élévation de la densité urinaire. La normalisation de la courbe n'est totale qu'après 3 jours de traitement, et pour 8 jours de traitement nous obtenons un nouvel accroissement de la diurèse des 4 premières heures.

Cette épreuve de stimulation, répétée en remplaçant l'ACTH par des doses croissantes d'hydrocortisone donne le même résultat.

Ces tests de stimulation du métabolisme de l'eau par l'ACTH nous permettent de démontrer :

- le rôle diurétique du cortex surrénal opposé à l'hormone anti diurétique du cortex surrénal,

- l'action stimulante de l'anté hypophyse par l'intermédiaire de l'hormone corticotrope.

Nous voyons également que le syndrome oligodipsique avec opsiurie est quasi constant dans le nanisme hypophysaire et que l'épreuve de Volhard avant et après stimulation par ACTH est indispensable au diagnostic d'insuffisance surrénale secondaire à l'hypopituitarisme.

IX - Etude radiologique de la selle turcique et recherche des malformations associées -

L'étude radiologique de la selle turcique nous a révelé à 5 reprises des malformations ou des anomalies.

Dans deux observations nous trouvons des calcifications:

- calcifications intra sellaires dans le cas d'un nanisme par crâniopharyngiome (obs.8)

- calcifications latéro sellaires dans le cas d'une ancienne méningite tuberculeuse avec intervention neurochirurgicale sur la région sus opto chiasmatique (obs.7)

Dans 3 observations de nanisme essentiel nous découvrons des anomalies de forme ou de volume de la selle turcique:

- obs.2 - la selle turcique, quoique de diamètre normal est largement ouverte vers le haut, anormalement évasée

- obs.3 - la selle est petite, anormalement ouverte vers le haut et limitée en arrière par une lame verticale épaisse et très haute, formant un véritable mur osseux.

- obs.4 - la selle est très petite, rétrécie dans ses deux diamètres; il s'y ajoute une insuffisance de développement du massif frontal, et d'importantes impressions digitiformes.

.....

Dans deux de ces observations existent également des malformations accessoires

- obs.4 : un angiome plan sur la cuisse
- obs.6 : une malformation des oreilles, qui sont attachées jusqu'en bas et un gros crâne aplati, avec des bosses temporales saillantes.

La présence de malformations de la selle turcique surtout lorsqu'elles s'associent à d'autres anomalies comme une malformation vasculaire dans l'observation 4, plaide fortement en faveur d'une affection neuro hypophysaire malformative et congénitale.

X - Antécédents familiaux et obstétricaux -

Antécédents personnels -

parmi 6 cas de nanisme sans étiologie reconnue, nous relevons :

- 2 accouchements par le siège (obs. 1-5) l'un après un travail d'une durée de 24 h.
- 2 cas de réanimation (obs.3-6)
  l'un à la suite d'un forceps sur présentation céphalique (obs.3), l'autre chez un enfant né en état de syncope respiratoire, très pâle et d'un poids extrêmement bas (obs.6)
- 2 cas d'incidents pathologiques de la première enfance
  - obs.3 - 2 crises convulsives néonatales
  - obs.2 - un incident non précisé, qui aurait fait porter un pronostic sévère par le médecin traitant.

Antécédents familiaux -

Les antécédents familiaux sont le plus souvent négatifs. Il est d'ailleurs difficile d'obtenir des renseignements de quelque valeur sur les familles des malades; même lorsque nous pouvons observer les parents et la fratrie des petits nains; les renseignements que nous obtenons sur les membres absents ou décédés sont vagues, sans mensurations, ni diagnostics précis.

De toutes nos observations nous n'avons pu extraire que ces 3 légères anomalies portant d'ailleurs toutes sur la mère

- 1 mère âgée de 42 ans à la naissance de l'enfant (obs.3)

- 1 mère porteuse d'un goître (obs.5)

- 1 mère petite1m.53, et un frère un peu petit quoique normal (I02 cm à 5 ans.) obs.4

- il n'existe qu'un seul mariage consanguin (obs.2.)

CONCLUSIONS -

Nous avons étudié 9 observations de nanisme hypophysaire; cette étude comprenait :

- 6 observations de nanisme idiopathique sans étiologie décelée,

- 1 cas de crâniopharyngiome avec vérification opératoire,

- 2 cas de nanisme acquis après des méningites tuberculeuses très graves et à rechutes, d'origine hypothalamique plutôt que proprement hypophysaire.

Cette étude nous a tout d'abord permis de faire le point de nos connaissances sur cette affection rare qu'est le nanisme hypophysaire, et dont le diagnostic, difficile, ne doit être envisagé qu'après élimination des nanismes osseux, viscéraux, endocriniens simples, et surtout du nanisme constitutionnel et du retard staturo pubertaire simple.

Nous avons retrouvé dans ces 9 observations l'essentiel des symptômes déjà décrits, en mettant en évidence chaque fois

- l'association d'un nanisme avec infantilisme et morphologie harmonieuse, et d'une insuffisance endocrinienne complexe, avec hypothyroïdie, insuffisance surrénale et gonadotrophique,

- la constance de ces symptomes dans le temps aux différents examens et bilans successifs.

Chaque malade, tout en obéissant dans l'ensemble au schéma clinique et biologique qui caractérise la mala die, représente toujours un cas particulier qui diffère toujours par quelque point de la description typique et pose de ce fait de délicats problèmes d'ordre diagnostique et endocrinologique. Il faut insister sur la difficulté de classification de certaines observations qui sortent du cadre classique du nanisme hypophysaire; le diagnostic différentiel avec le retard staturo pubertaire est dans une observation particulièrement difficile et nous avons évoqué les principales hypothèses :

- retard staturo-pubertaire atypique avec très important retard osseux et insuffisance complexe : thyroïdienne, surrénale et gonadotrophique

- hypopituitarisme léger, laissant subsister une certaine activité de la glande surtout dans le domaine de la somathormone et des gonadotrophines.

Nous avons étudié les différents points du diagnostic biologique qui permettent de rattacher les multiples insuffisances hormonales à la seule insuffisance anté hypophysaire.

.....

Par administration d'ACTH nous obtenons le réveil de la fonction surrénale, et nous avons démontré que la stimulation exogène doit être puissante et prolongée pour que se répare entièrement l'atrophie de la glande en sommeil.

Le test à la TSH modifie de même le comportement de la thyroïde vis à vis de l'iode I3I et si, dans notre étude, les résultats en sont négatifs dans les deux tiers des cas, on peut envisager l'hypothèse d'une insuffisance de la stimulation exogène, ainsi d'ailleurs que les troubles du métabolisme hydrique, qui perturbent la fixation d'iode radioactif; c'est en effet dans les observations où le syndrome opsiurique est le plus important que se trouvent les fixations les plus normales, et nous avons vu le peu de fidélité de cette épreuve dans l'hypopituitarisme avec rétention hydrique.

L'étude particulière des cas de nanisme idiopathique met en évidence dans trois observations sur cinq, des malformations de la selle turcique, avec, dans un cas, coexistence de malformations vasculaires, témoignant en faveur d'une affection neuro hypophysaire malformative et congénitale.

VU, Le Président de Thèse,

Professeur Julien MARIE.

VU, le Doyen,

Léon BINET.

VU, le Recteur de l'Académie de Paris,

J. SARRAIHL.

BIBLIOGRAPHIE -

- ANDERSON - American Journal of Diseases of Children I942. 64-952.
- CRISPELL-PARSON et SPRINKLE - Journal of clin-endoc-and Métabolism. I954 (6)
- DECOURT J. Les infantilismes - Sem. des Hôpitaux de Paris-I947 -23.
- DEBRE R. - Nanisme avec oligurie et oligodipsie. Acta paediatrica I954- 43. Suppl.I00 (256-274)
- DEBRE R. et Julien MARIE - Nanisme avec hypotrophie des organes génitaux, oligodipsie et hyperhydrophilie -Bull et Mémoires de la Société médicale des Hôpitaux de Paris I938- N°25.
- DEBRE et Julien MARIE. -Sur une variété de nanisme avec troubles particuliers du métabolisme de l'eau- Bull académie nationale de Médecine I947 - I3I.3I7.
- DEBRE R. - ROYER P. - ALLOITEAU J.J. et SPAHR A. - Nanisme hypophysaire avec oligurie et oligodipsie - Arch.Françaises de Pédiatrie I954- T XI 6I6.
- DOLIVO G.- 5cas de nanisme hypophysaire présentant des troubles de l'ossification et du métabolisme de l'eau. Helver - Paediatrica Acta - I947 - 3. 26I.
- FALKNER - Measurement of somatic growth and- développement in children courrier du centre international de l'enfance -PARIS I954.
- GAUNT-LLOYD and SHART, cités par Burch-Thorpe and Roye Hypothalamus and the endocrine centrol of sodium and water métabolism, in Man. A mer Journal Med. sc. I958 - 235-I.
- GILBERT DREYFUS - Bull. et Mém.de la société méd.des Hôpitaux de Paris - I953 - 30-3I.
- HOFMANN - Water excrétion in hypophysectemised rats before and after adrenalectomy - Endocrinology - Spingfield - I952- 50-2
- HUBBLE - endocrine relations - The Lancet I955 -I (6853)
- INGALIS and HAYES - American Journal of Diseases of children I94I-62.
- JEUNE et BERTRAND - Syndrome de Debré-Julien Marie et étude des I7 OHCS plasmatiques et urinaires Pédiatrie (Lyon) T.XIII 6.I958
- LAMY-AUSSANAIRE-JAMET-CAMUS et BAMET - Nanisme hypophysaire Archives françaises de Pédiatrie - I954 -TXI-267
- LICHWITZ -HIOCO-DELAVILLE- La cortico surrénale et le métabolisme de l'eau dans le diabète insipide. Annales d'endocrinologie, 27 Octobre I955
- LELONG M.- JOSEPH R. - CANLORBE P. et SCHOLLER R.- une nouvelle méthode de représentation graphique de la croissance
- LELONG M. et DEBRE R. - Pédiatrie T-II.
- LLOYD- LOEWY -PIEROG - BRADWICK and SOSTHEIM Présence of antidiuretic matérial in blood of hypophysectomized rats. Société for expérimentation biological an médecine I954- 85-2.
- MALLET R. - Nanisme avec oligodipsie - Sem. des Hôpitaux de Paris I948- 24-I453.
- MARX - Handbuch der inneren Medizin - I94I
- MONTASTRUC P. - Contribution à l'étude expérimentale de la régulation hormonale du métabolisme de l'eau Th. med. Toulouse I954.

.....

- OLEESKY - Water diuresis inprimary myxœdema. The Lancet I955- 29
- SCHELSKE - der Weit des Wasserbelastung für die diagnose der dienzephalischer hypophysäres - Krankheitsbilder Deutsche Gesundheits Wesen - IO (7) I953.
- SHEEHAN - Physiopathologie der hypophysen in suffizien - Helvetica Médica Acta Basel - I955 - 22 (4-5)
- SCHONHOLZER - Helvetica- Med. Acta I945 - 80I.
- SCHWEIZER et GOLL. - Amer. J. Dis. Childrens - I945 - 69
- STEPHENS - J. Amer - Med. Assoc. I940 - II4-I.
- STRAUSS - Ubergang eines Falls von Diabetes insipides in myxoeden Deutsch Med. Wochenschreiben - I920 - 46.
- THADDEA - Klinische Wocherschrifte - I940 - I45.
- THIBAULT P. - Etude clinique des facteurs endocrinologiques de la croissance - Thèse Paris I954.
- WILKINS - Genetic and endocrine factors in growth and dévelopment of childhood and Adolescence. Recent Progr. hormone Research I948
- WILKINS - The diagnosis and Treatment of endocrine Disorders in childhood and Adolescence - I950.
- WYNN and GANOD - Spontaneous and induced Water intoxication in two cases of hypopituitarism - British Méd. Journal I955 N°49I2.